

Medicinski fakultet
Banja Luka

SAVREMENI STAVOVI U LIJEČENJU DIJABETESA MELITUSA TIPA 2

Autor: Prof. dr Snježana Popović-Pejičić i saradnici

Recenzenti:

Prof. dr Ranko Škrbić, dekan Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Banjoj Luci

Prof. dr Duško Vulić, dopisni član ANURS

Akademik Nebojša M. Lalić, redovni član SANU

Lektor: Biljana Kuruzović

Izdavač: Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Za izdavača: Prof. dr Ranko Škrbić, dekan fakulteta

Priprema: „Medici.com“, Banja Luka

DTP: Sretko Bojić

Dizajn korica: Darko Samardžić

Štampa: Glas Srpske

Tiraž: 500

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна и универзитетска библиотека
Републике Српске, Бања Лука

616.379-008.64

ПОПОВИЋ Пејчић, Сњежана, 1956-

Savremeni stavovi u liječenju dijabetes melitusa tipa 2 / Snježana Popović-Pejičić i saradnici. - Banja Luka : Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, 2021 ([Banja Luka] : Glas Srpske). - X, 299 стр. : илустр. ; 24 cm

Тираж 500. - Dodatak: стр. 297-298. - Библиографија уз поглавља.

ISBN 978-99976-26-64-6

COBISS.RS-ID 131970817

Copyright© 2021. Snježana Popović-Pejičić i saradnici,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Sva prava pridržavana.

Nijedan dio ove knjige ne smije se reproducirati ni prenositi ni u kakvom obliku niti
ikakvim sredstvima, elektronskim ili mehaničkim, fotokopiranjem, snimanjem ili umnožavanjem u
bilo kojem informatičkom sistemu za pohranjivanje i korištenje, bez prethodne saglasnosti vlasnika
prava.

**Snježana Popović-Pejičić
i saradnici**

SAVREMENI STAVOVI U LIJEČENJU DIJABETESA MELITUSA TIPA 2



Medicinski fakultet
Banja Luka



Univerzitet
u Banjoj Luci

Banja Luka, 2021.

LISTA AUTORA

Urednik i autor:

Snježana Popović-Pejičić, spec. interne medicine, subspec. endokrinologije
redovni profesor, Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Banjoj Luci

Autori saradnici:

Aleksandra Marković, spec. interne medicine, subspec. endokrinologije
vanredni profesor, Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Banjoj Luci

Milena Brkić, spec. interne medicine, subspec. endokrinologije
docent, Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Banjoj Luci

Bojana Carić, spec. interne medicine, subspec. endokrinologije
docent, Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Banjoj Luci

Valentina Soldat-Stanković, spec.interne medicine, subspec.
endokrinologije
viši asistent, mr sc. med. Katedra za internu medicinu,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Gabrijela Malešević, spec. interne medicine, subspec. endokrinologije
dr sc. med. Katedra za internu medicinu
Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

“The glory of medicine is that it is constantly moving forward, that there is always more to learn. The ills of today do not cloud the horizon of tomorrow, but act as a spur to greater effort.”

„Slava medicine je u tome što se neprestano kreće naprijed, što se uvijek može još naučiti. Bolesti današnjice ne zamagljuju horizont sutrašnjice, već djeluju kao podsticaj većem naporu.“

William James Mayo

SADRŽAJ

PREDGOVOR.....	ix
----------------	----

P R V O P O G L A V L J E

EPIDEMIOLOGIJA, KLASIFIKACIJA I PATOFIZIOLOGIJA DIJABETESA

Epidemiologija	3
----------------------	---

Snježana Popović-Pejičić

Dijagnoza i klasifikacija dijabetesa	26
--------------------------------------------	----

Snježana Popović-Pejičić

Patofiziologija dijabetesa tipa 2.....	42
----------------------------------------	----

Milena Brkić

D R U G O P O G L A V L J E

SMJERNICE ZA DIJABETES, PREDIJABETES I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Novosti u smjernicama za dijabetes, predijabetes i kardiovaskularne bolesti	65
-----------------------------------------------------------------------------------	----

Snježana Popović-Pejičić

T R E Ć E P O G L A V L J E

TERAPIJA HIPERGLIKEMIJE U DIJABETESU TIPA 2

Nemedikamentna terapija dijabetesa	83
------------------------------------------	----

Snježana Popović-Pejičić

Medikamentna terapija dijabetesa tipa 2	134
-----------------------------------------------	-----

Snježana Popović-Pejičić

<i>Aleksandra Marković</i>	138
----------------------------------	-----

<i>Gabrijela Malešević.....</i>	169
---------------------------------	-----

<i>Bojana Carić.....</i>	182
--------------------------	-----

Č E T V R T O P O G L A V L J E

SMJERNICE ZA LIJEĆENJE HIPERGLIKEMIJE U DIJABETESU TIPA 2 (2018)

Uvodna razmatranja	201
--------------------------	-----

Snježana Popović-Pejičić

Izbor farmakološke terapije u dijabetesu tipa 2	203
-------------------------------------------------------	-----

Strategije implementacije	209
---------------------------------	-----

AŽURIRANE SMJERNICE ZA LIJEČENJE HIPERGLIKEMIJE U DIJABETESU TIPA 2

Nove preporuke na osnovu studija kardiovaskularnih ishoda.....	227
<i>Snježana Popović-Pejičić, Valentina Soldat-Stanković</i>	

P E T O P O G L A V L J E

TERAPIJA DISLIPIDEMIJE U DIJABETESU TIPA 2

Značaj i mehanizam nastanka dislipidemije u dijabetesu tipa 2.....	241
<i>Snježana Popović-Pejičić</i>	
Ciljne vrijednosti i terapija dislipidemije - nove preporuke	245

Š E S T O P O G L A V L J E

DIJABETES I KOMORBIDITETI

Dijabetes i komorbiditeti.....	261
<i>Valentina Soldat-Stanković</i>	

S E D M O P O G L A V L J E

SMJERNICE ZA LIJEČENJE DIJABETESA MELITUSA U REPUBLICI SRPSKOJ

Predgovor.....	279
<i>Snježana Popović-Pejičić</i>	
Započinjanje terapije – Monoterapija	284
<i>Snježana Popović-Pejičić, Valentina Soldat-Stanković</i>	
Dodatak.....	297
<i>Snježana Popović-Pejičić</i>	

PREDGOVOR

Dijabetes melitus je hronična nezarazna bolest pandemijskih razmjera. Karakter bolesti zahtijeva doživotnu brigu, usmjerenu ka samom bolesniku a ne bolesti ili organskom sistemu. Važno je uzeti u obzir i progresivnu prirodu bolesti, različitost svake oboljele osobe i ograničenost koju nameću godine starosti, socioekonomski status, psihološki profil i komorbiditet. Stoga je u liječenju dijabetesa neophodna primjena holističkog pristupa. Dijabetes tipa 2 (DMT2) se u 65% slučajeva pojavljuje udružen sa hipertenzijom, a gotovo 50% oboljelih ima i pridruženi poremećaj lipida. Izostanak liječenja samo jedne od spomenutih bolesti direktno utiče na ubrzani razvoj kardiovaskularnih bolesti, koje predstavljaju najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod oboljelih od dijabetesa.

Cijeneći navedeno, u monografiji su pored savremenih stavova u liječenju hiperglikemije u DMT2 iznesene i nove terapijske preporuke u liječenju hipertenzije i dislipidemije, kao i preporuke koje se odnose na osnovne principe liječenja dijabetesa, kao što su pravilna ishrana, fizička aktivnost, samokontrola i terapijska edukacija, uz neizostavnu primjenu farmakoterapije.

Farmakološki pristup liječenju hiperglikemije u DMT2 je iznesen prema uzoru na ADA/EASD smjernice iz 2018/2019. godine, pristup liječenju dislipidemije i hipertenzije prema posljednjim preporukama Evropskog udruženja kardiologa iz 2019. godine dok su dijelovi preporuka o fizičkoj aktivnosti i pravilnoj ishrani nastali prema američkim smjernicama.

Na kraju monografije su prikazane i aktuelne smjernice za liječenje dijabetesa melitusa tipa 2 u Republici Srpskoj, Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske.

Želja nam je da specijalistima endokrinologije, specijalistima interne i porodične medicine, kao i specijalistima različitih struka, koji se bave liječenjem hroničnih komplikacija dijabetesa, ponudimo savremena saznanja u liječenju DMT2 koje će im poslužiti kao pomoć u kliničkoj praksi i podsticaj za poboljšanje liječenja pacijenata sa DMT2.

Posebno mi je zadovoljstvo preporučiti monografiju "Savremeni stavovi u liječenju dijabetesa melitusa tipa 2" svim zdravstvenim profesionalcima, kao aktuelan i dobar vodič u svakodnevnom radu sa oboljelima od DMT2.

Urednik i autor
Prof. dr Snježana Popović-Pejičić

P R V O P O G L A V L J E

EPIDEMIOLOGIJA, KLASIFIKACIJA I
PATOFIZIOLOGIJA DIJABETESA

1. EPIDEMIOLOGIJA	3
1.1. Dijabetes melitus u svjetu i Evropi	3
1.2. Dijabetes melitus u Republici Srpskoj	11
1.2.1. Nacionalni program dijabetološke zaštite u Republici Srpskoj	18
Literatura	23
2. DIJAGNOZA I KLASIFIKACIJA DIJABETESA	26
2.1. Klasifikacija dijabetesa	26
2.2. Dijagnostički testovi za dijabetes.....	28
2.3. Predijabetes.....	31
2.4. Dijabetes tipa 2	33
2.5. Skrining za predijabetes i dijabetes tipa 2	35
Literatura	38
3. PATOFIZIOLOGIJA DIJABETESA TIP 2.....	42
3.1. Patofiziologija dijabetesa tipa 2 - kliničke implikacije	42
3.2. Ciljne vrednosti parametara glikoregulacije /nivoa glikemije i HbA1c /	49
Literatura	59

1. EPIDEMIOLOGIJA

Snježana Popović-Pejičić

1.1. DIJABETES MELITUS U SVJETU I EVROPI

Dijabetes melitus predstavlja hronični metabolički poremećaj i najčešću endokrinološku bolest savremenog doba pandemijskih razmjera. Jedan je od najbrže rastućih globalnih zdravstvenih problema dvadeset prvog vijeka koji je dostigao alarmantan nivo jer danas skoro pola milijarde ljudi u svijetu živi sa dijabetesom. Ne zabrinjava trenutno samo visoka učestalost i velik broj osoba sa dijabetesom nego i izraziti porast učestalosti tokom posljednjih decenija koji se kontinuirano nastavlja.

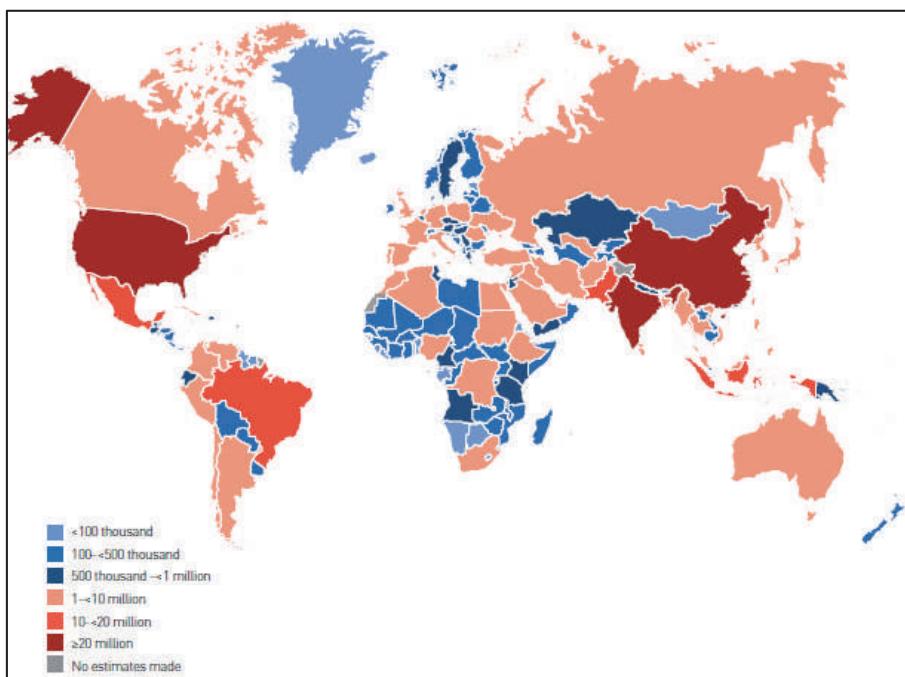
Prema procjeni Međunarodne dijabetesne federacije (International Diabetes Federation - IDF) u 2019. godini, 463 miliona osoba u dobi od 20 do 79 godina je imalo dijabetes što predstavlja 9% svjetske populacije. Predviđa se da će ovaj broj porasti na 578 miliona do 2030. godine (10,2%), a do 700 miliona (10,9%) do 2045. godine. Procijenjeno je da 136 miliona osoba starijih od 65 godina ima dijabetes, a prevalenca dijabetesa u ovoj starosnoj grupi znatno varira od regije do regije.¹

Pored velikog broja osoba sa dijabetesom znatno se povećava i broj osoba sa poremećenom tolerancijom glukoze kojih je u 2019. godini bilo 374 miliona, što čini 7,5% svjetske populacije u starosnoj grupi od 20 do 79 godina. Predviđa se da će ovaj broj porasti na 454 miliona (8,0%) do 2020. godine i na 548 miliona do 2045. godine. Dijabetes je i veliki uzrok preuranjenog mortaliteta. Broj smrtnih slučajeva od dijabetesa i komplikacija u 2019. godini je procijenjen na 4,2 miliona.

Dvije trećine osoba sa dijabetesom žive u gradskim sredinama i tri od četiri osobe su radno sposobne. Broj djece i adolescenata, do 19 godina starosti, koji žive sa dijabetesom se povećava svake godine. Procijenjeno je da je 2019. godine 1,1 milion djece i adolescenata (mladih od 20 godina) imalo dijabetes. Trenutno nije moguće procijeniti koliko djece i adolescenata ima DMT2.

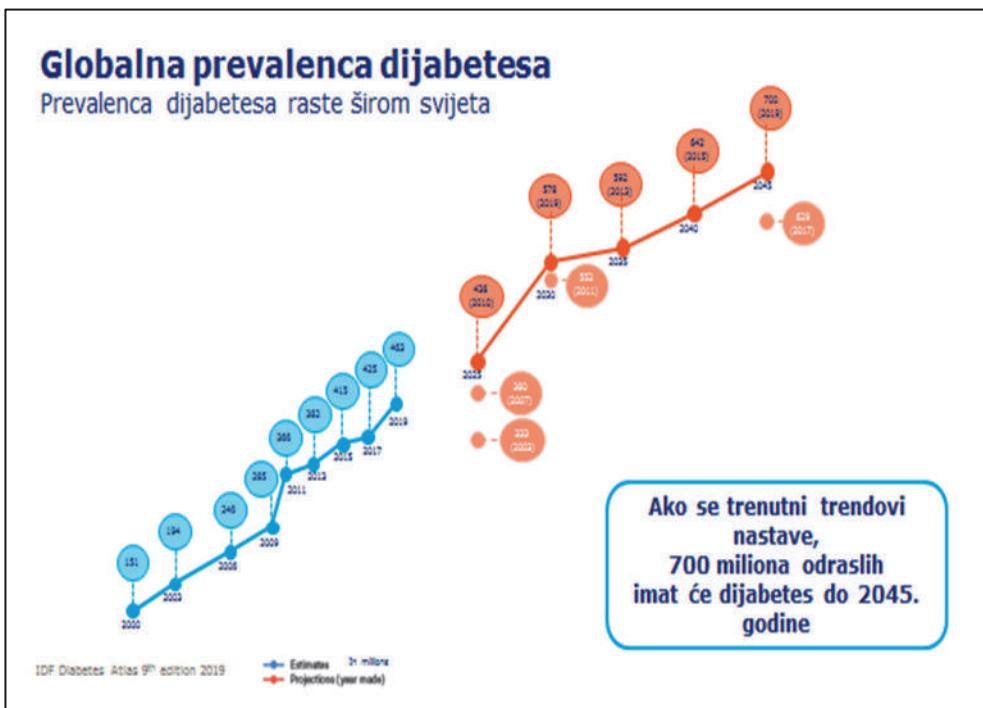
Takođe je procijenjeno da je 15,8% (20,4 miliona) živorođene djece u 2019. godini bilo pogodjeno hiperglikemijom majke u trudnoći, koja sejavljala prosječno u jednoj od šest trudnoća. Još jedan razlog za zabrinutost je i konstantno visok procenat osoba sa nedijagnostikovanim dijabetesom i to pretežno sa DMT2, kojih je trenutno preko 50%. Ovo ukazuje na hitnu potrebu da se dijagnostikuju nedijagnostikovane osobe sa dijabetesom i da se omogući adekvatna i pravovremena njega za sve osobe s dijabetesom što je ranije moguće.¹

Veliki broj oboljelih od dijabetesa i razvoj hroničnih komplikacija su razlog velikog opterećenja zdravstvenog proračuna neposrednim i posrednim troškovima dijabetesa. Prosječan godišnji globalni trošak za liječenje dijabetesa je 760 milijardi dolara, a predviđa se da će dostići 825 milijardi dolara do 2030. godine i 845 milijardi dolara do 2045. godine.²



Slika 1-1. Broj odraslih osoba koje žive sa dijabetesom u svijetu i IDF regionu u 2019. (20-79 godina)

Izvor: IDF, Diabetes Atlas, 9 th Edition, 2019. Slika preuzeta sa sajta IDF-a.



Slika 1-2. Globalna prevalencija dijabetesa

Izvor: IDF, Diabetes Atlas, 9 th Edition, 2019. Slika preuzeta sa sajta IDF-a.

Prema podacima iz 2019. godine 351,7 miliona radno sposobnih osoba, dobi od 20-64 godine, imalo je dijagnostikovan ili nedijagnostikovan dijabetes. Očekuje se da će se ovaj broj povećati na 417,3 miliona do 2030. godine i na 486,1 milion do 2045. godine. Procjenjuje se da će se najveći porast desiti u regijama gdje se ekonomija pomjera od statusa sa niskim do statusa sa srednjim prihodima.

Prema starosnoj distribuciji, u 2019. godini uočena je rastuća prevalenca u odnosu na dob, a slični trendovi se predviđaju za 2030. i 2045. godinu. Prevalenca u 2019. godini je bila najniža među odraslim osobama starosti 20 - 24 godine (1,4%), a najviša među osobama od 75 - 79 godina (19,9%) i predviđa se da će porasti na 20,4% i 20,5% u 2030. i 2045. godini. Prema polnoj distribuciji procijenjena prevalenca dijabetesa među ženama starosti 20 do 79 godina je nešto niža nego među muškarcima (9,0%, odnosno 9,6%). U 2019. godini bilo je oko 17,2 miliona muškaraca više nego žena sa dijabetesom. Predviđa se da će prevalenca dijabetesa porasti i kod muškaraca i kod žena do 2030. i 2045. godine.

U 2019. godini je bilo više osoba sa dijabetesom u urbanim (310,3 miliona) nego u ruralnim (152,6 miliona) sredinama. Prevalenca u urbanim sredinama je bila 10,8%, a u ruralnim 7,2%. Očekuje se da će se broj osoba sa dijabetesom u urbanim sredinama povećati na 415,4 miliona u 2030. godini i na 538,8 miliona u 2045. godini kao rezultat globalne urbanizacije. To je jednako prevalenci od 11,9% u 2030. godini i 12,5% u 2045. godini.

Zemlje sa najvećim brojem odraslih osoba sa dijabetesom starosti 20 -79 godina u 2019. godini bile su Kina, Indija i Sjedinjene Američke Države, a očekuje se da će tako i ostati u 2030. godini. Prevalencija dijabetesa raste sa godinama, tako da je najveća procijenjena prevalencija kod osoba starijih od 65 godina.

U 2019. godini procijenjeni broj osoba sa dijabetesom starosti 65 - 99 godina je bio 135,6 miliona (19,3%). Ako se ovaj trend nastavi, broj osoba starijih od 65 godina (65 - 99 godina) sa dijabetesom biće 195,2 miliona u 2030. i 276,2 miliona u 2045. godini. Navedeni podaci ukazuju na značajan porast populacije osoba sa dijabetesom u društvima koja stare u narednih 25 godina i ukazuje na neizbjegne javnozdravstvene i ekonomске izazove koje će ovo donijeti.

Veliki javnozdravstveni problem predstavlja i činjenica da 80% osoba sa dijabetesom živi u zemljama u razvoju u kojima je dostupnost zdravstvene zaštite i liječenja te opšta njega znatno slabija. Zemlje sa najvećim brojem osoba starijih od 65 godina sa dijabetesom su Kina, Sjedinjene Američke Države i Indija. Sjedinjene Američke Države rangirale su se više od Indije po broju osoba starijih od 65 godina sa dijabetesom za 2019. i 2030. godinu. Međutim, trendovi predviđaju da će do 2045. godine Indija premašiti Sjedinjene Američke Države po broju osoba starijih od 65 godina sa dijabetesom.²

Epidemiologija dijabetesa u Evropi

Epidemiologiju dijabetesa posljednjih decenija u Evropi (EUR) je obilježio izraziti porast prevalencije što je uzrokovano ponajprije promjenom načina života većine stanovništva, porastom tjelesne težine i gojaznošću te fizičkom neaktivnošću populacije.

Kada se posmatra prevalencija dijabetesa u regionu EUR, procjenjuje se da broj odraslih osoba starosti od 20 do 79 godina sa dijabetesom iznosi 59,3 miliona, što predstavlja 8,9% regionalnog stanovništva u ovoj starosnoj grupi. To uključuje i 24,2 miliona odraslih sa nedijagnostikovanim dijabetesom. Iako regija EUR ima

najnižu uporednu prevalenciju dijabetesa prilagođenu starosti (6,3%) među regionima IDF-a, još postoji mnogo zemalja sa relativno visokom prevalencijom dijabetesa. U Evropi u gradovima živi 72,7% stanovništva, a prevalencija dijabetesa je veća u urbanim (9,3%) nego u ruralnim (7,8%) sredinama. Više od polovine (58,6%) odraslih osoba sa dijabetesom u regionu živi u zemljama sa visokim prihodima. Među zemljama regiona EUR, Turska ima najvišu uporednu prevalenciju prilagođenu starosti (11,1%), a slijede Njemačka (10,4%) i Portugal (9,8%). Njemačka je na prvom mjestu po broju osoba sa dijabetesom (9,5 miliona), zatim slijedi Ruska Federacija (8,3 miliona) i Turska (6,6 miliona).

Kod 36,6 miliona odraslih u dobi od 20 do 79 godina procijenjeno je da je 5,5% regionalnog stanovništva u ovoj starosnoj grupi imalo poremećenu toleranciju glukoze (IGT) u 2019. godini. Predviđa se da će do 2030. godine 66 miliona odraslih imati dijabetes i 39,7 miliona IGT u ovoj regiji, a do 2045. godine ovaj broj će se dodatno povećati na 68,1 miliona osoba sa dijabetesom i 40,3 miliona osoba sa IGT. Kada se procjenjuje mortalitet u 2019. godini, u regionu EUR gotovo 465.900 smrtnih slučajeva kod odraslih u dobi od 20 do 79 godina može se pripisati dijabetesu i njegovim komplikacijama (8,5% smrtnosti od svih uzroka). Oko 31,4% smrtnih slučajeva pripisuje se osobama mlađim od 60 godina što djelimično odražava starosnu raspodjelu stanovništva, ali takođe može biti povezano sa poboljšanim stopama preživljavanja zbog sveukupno visokokvalitetne zdravstvene zaštite osoba sa dijabetesom u ovoj regiji. Najveći procenat (10,8%) smrtnih slučajeva zbog dijabetesa od svih uzroka mortaliteta zabilježen je u starosnoj grupi 50 - 59 godina. Najveći broj smrtnih slučajeva povezanih sa dijabetesom (59,0%) je u zemljama sa srednjim dohotkom, uključujući Rusku Federaciju, Tursku i Ukrajinu.

Kada se analiziraju troškovi zdravstva u 2019. godini ukupni zdravstveni izdaci povezani sa dijabetesom u regionu EUR procjenjuju se na 161,4 milijarde USD. Regija ima treći najveći izdatak za dijabetes, čineći 21,2% svjetske potrošnje za ovu bolest.

Rasprostranjenost nedijagnostikovanog dijabetesa

Podaci iz 2019. godine pokazuju da svaka druga odrasla osoba starosti 20 - 79 godina (50,1%), ili 231,9 miliona od 463 miliona odraslih većinom sa DMT2, nije svjesna da ima dijabetes. Ove procjene ukazuju na hitnu potrebu za brzim otkrivanjem dijabetesa radi poboljšanja globalnog skrininga za dijabetes. Rano

otkrivanje dijabetesa je od presudne važnosti s obzirom na to da dugotrajno nedijagnostikovani dijabetes može imati negativne efekte, kao što je veći rizik od dijabetesnih komplikacija i povećani troškovi zdravstvene zaštite.³

Prema regionalnoj distribuciji najveći udio nedijagnostikovanog dijabetesa (59,7%) je u Africi, a najmanji u Sjevernoj Americi i Karibima (37,8%). Zbog, nesumnjivo, ograničenog pristupa zdravstvenim uslugama, zemlje sa niskim prihodima imaju najveći udio nedijagnostikovanog dijabetesa (66,8%). Međutim, u zemljama sa visokim dohotkom zabrinjava procenat osoba (38,3%) koje nisu svjesne svog zdravstvenog stanja.

Kad se posmatra distribucija po zemljama, broj osoba sa dijagnostikovanim dijabetesom varira od zemlje do zemlje, s tim što su zemlje sa najvećim brojem osoba sa nedijagnostikovanim dijabetesom jednake onima sa najvećim brojem osoba sa dijagnostikovanim dijabetesom: Kina (65,2 miliona); Indija (43,9 miliona); Sjedinjene Američke Države (11,8 miliona). Međutim, globalno gledano, Mozambik ima najveći udio nedijagnostikovanog dijabetesa (86,7%), a zatim Ujedinjena Republika Tanzanija 79,8% i Tunis 75,0%.³

Incidencija dijabetesa

Godišnja incidencija, koja označava stopu pojave novih slučajeva dijabetesa, mnogo je direktniji pokazatelj rizika od dijabetesa u opštoj populaciji od prevalencije.

Nažalost, incidenciju je teže odrediti od prevalencije, jer obično zahtijeva mnogo veće studije. Još nije moguće procijeniti učestalost dijabetesa po zemljama, jer postoji mali broj studija.

Međutim, nedavni sistematski pregled studija koje izvještavaju o trendovima u incidenciji dijabetesa kod odraslih pokazao je da je između 2006. i 2014. godine, 27% prijavljene populacije imalo stabilnu incidenciju tokom vremena, dok je 36% prijavilo trend opadanja, a samo 36% je prijavilo rastući trend incidencije dijabetesa.⁴

Studije koje izvještavaju o trendovima učestalosti dijabetesa gotovo su u potpunosti iz zemalja sa visokim prihodima. U takvim studijama je teško tačno odrediti tip dijabetesa i ovi izvještaji treba da se posmatraju kao odraz dijabetesa tipa 1 i tipa 2 u kombinaciji. Međutim, s obzirom na to da podaci potiču iz

populacije odraslih kod kojih je učestalost DMT2 veća od incidencije DMT1, trendovi se mogu opravdano pripisati DMT2.

Incidencija i prevalencija dijabetesa kod djece i adolescenata

Učestalost DMT1 kod djece i adolescenata se povećava u mnogim zemljama, posebno kod onih mlađih od 15 godina. Ukupni godišnji porast se procjenjuje na oko 3% sa izraženim geografskim razlikama.^{5,6}

Broj djece i adolescenata oboljelih od dijabetesa svake godine se povećava. U populacijama evropskog porijekla gotovo sva djeca i adolescenti sa dijabetesom imaju DMT1, ali u drugim populacijama, kao što je Japan, DMT2 je češći od DMT1 u ovoj starosnoj grupi.

Ukupno se procjenjuje da 1.110.100 djece i adolescenata mlađih od 20 godina širom svijeta ima DMT1.

U zemljama sa ograničenim pristupom insulinu i neadekvatnim pružanjem zdravstvenih usluga djeca i adolescenti sa DMT1 se, čak i kada im je postavljena tačna dijagnoza, suočavaju sa ozbiljnim komplikacijama i posljedično prijevremenim smrtnim ishodom. Što se tiče incidencije na 100. 000 stanovnika godišnje, Finska (62,3), Švedska (43,2) i Kuvajt (41,7) imaju najveću stopu incidencije DMT1 u starosnoj grupi od 0 - 14 godina.

DMT2 je sve više prisutan kod djece zbog narastajuće epidemije gojaznosti i sedanternog načina života. Postoje dokazi da se DMT2 kod djece i adolescenata povećava u nekim zemljama. Međutim, pouzdani podaci su rijetki.⁷

Kao i kod DMT1, kod mnoge djece i adolescenata sa DMT2, postoji rizik od razvoja komplikacija u ranoj odrasloj dobi, što značajno utiče na pojedinca, porodicu i društvo. Sa porastom gojaznosti i fizičke neaktivnosti kod djece i adolescenata u mnogim zemljama DMT2 u djetinjstvu i adolescenciji može postati globalno javnozdravstveni problem koji dovodi do ozbiljnih štetnih zdravstvenih ishoda.^{8,9}

Poremećena tolerancija glukoze

Procjenjuje se da je u 2019. godini, poremećenu toleranciju grukoze (IGT) imalo 373,9 miliona osoba od 20 - 79 godina, što čini 7,5% odrasle populacije širom svijeta. Od toga 72,2%, živi u zemljama sa niskim i srednjim prihodima.

Predviđa se da će se ovaj broj povećati na 453,8 miliona ili 8,0% odrasle populacije do 2030. godine i na 548,4 miliona ili 8,6% do 2045. godine. Gotovo polovina (48,1%) osoba u dobi od 20 do 79 godina sa IGT mlađa je od 50 godina (180,0 miliona). Ova starosna grupa će i dalje imati najveći broj i u 2030. (204,1 miliona) i 2045. godini (231,8 miliona). Važno je napomenuti da je gotovo jedna trećina (28,3%) svih koji trenutno imaju IGT u starosnoj grupi od 20 do 39 godina i zato će vjerovatno provesti mnogo godina u riziku od nastanka DMT2 i neželjenih ishoda kardiovaskularnih bolesti.

Kad se posmatra distribucija po zemljama, najveći broj osoba od 20 - 79 godina sa IGT u 2019. godini zabilježen je u Kini (54,5 miliona), Sjedinjenim Američkim Državama (37,4 miliona) i Indoneziji (29,1 miliona).

Mortalitet u dijabetesu

Procijenjeno je da je u 2019. godini približno 4,2 miliona osoba u dobi od 20 do 79 godina završilo letalno zbog dijabetesa i njegovih komplikacija. Ovo je ekvivalentno jednom smrtnom ishodu svakih osam sekundi.

Dijabetes je povezan sa 11,3% smrtnih slučajeva globalno u odnosu na sve uzroke među osobama u ovoj starosnoj grupi. Gotovo polovina (46,2%) smrtnih slučajeva je kod osoba mlađih od 60 godina, odnosno kod radno sposobnih grupa. Globalno, više je smrtnih slučajeva kod žena (2,3 miliona) nego kod muškaraca (1,9 miliona). Prijevremena smrt i invalidnost zbog dijabetesa takođe su povezani sa negativnim ekonomskim uticajem na zemlje, koji se često nazivaju „indirektnim troškovima“ dijabetesa.

Procjenjuje se da u Sjedinjenim Američkim Državama prijevremena smrt ekonomiju godišnje košta 19,9 milijardi američkih dolara, a ukupno 90 milijardi američkih dolara troši se indirektno na liječenje dijabetesa.

Japan (15,8%), Sjeverna Makedonija (15,8%), Slovačka (17,3%), Srbija (17,7%) i Bugarska (17,9%) su među zemljama sa najmanjim mortalitetom od dijabetesa osoba mlađih od 60 godina, među odraslima od 20 - 79 godina.

Ekonomski uticaj dijabetesa

Uprkos svom uticaju koji karakterišu prerana smrtnost i niži kvalitet života zbog komplikacija povezanih sa dijabetesom, dijabetes takođe ima značajan ekonomski uticaj na zemlje i zdravstvene sisteme.¹⁰⁻¹²

Porast zdravstvenih izdataka zbog dijabetesa je značajan. Porastao je sa 232 milijarde USD koje su potrošene širom svijeta u 2007. godini, na 727 milijardi USD u 2017. godini za odrasle osobe od 20 - 79 godina. IDF je procijenio da su ukupni izdaci za zdravstvo povezani sa dijabetesom dostigli 760 milijardi USD u 2019. godini, što predstavlja porast od 4,5% u odnosu na procjenu iz 2017. godine. Očekuje se da će ekonomski uticaj dijabetesa i dalje rasti. Predviđa se da će izdaci dostići 825 milijardi USD do 2030. godine i 845 milijardi USD do 2045. godine, što predstavlja povećanje od 8,6%, odnosno 11,2%.

Najveći izdaci za zdravstvo, povezani sa dijabetesom, procijenjeni su za Sjedinjene Američke Države sa 294,6 milijardi USD, a slijede Kina i Brazil sa 109,0 milijardi USD i 52,3 milijarde USD.

Od prvih 10 zemalja sa najvećim zdravstvenim izdacima po osobi za dijabetes, devet je iz regiona EUR, a jedna iz regiona Sjeverne Amerike i Kariba.

U 2019. godini osobe starosti 60 - 69 godina imale su najveće zdravstvene izdatke u vezi sa dijabetesom sa 177,7 milijardi USD, zatim osobe od 50 - 59 godina i 70 - 79 godina sa 173,0 milijardi USD, odnosno 171,5 milijardi USD.

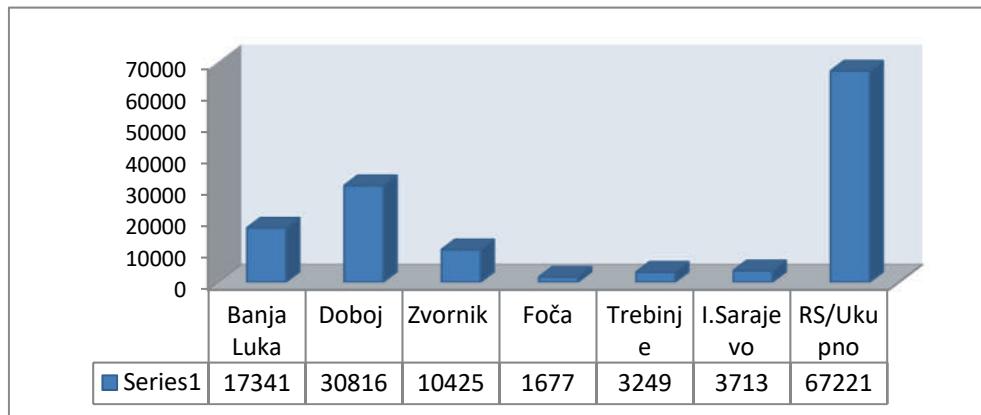
Razlog za velike troškove u starijim starosnim grupama je veća učestalost komplikacija povezanih sa dijabetesom u kasnijim fazama života.

Procijenjeno je da indirektni troškovi dijabetesa čine 34,7% ukupne globalne procjene troškova dijabetesa, u 2015. godini, od 1,31 biliona USD. Četiri izvora indirektnih troškova su: gubitak radne snage, mortalitet, izostajanje sa posla i prezentizam.¹³

1.2. DIJABETES MELITUS U REPUBLICI SRPSKOJ

U skladu sa Pravilnikom o prijavljivanju dijabetesa melitusa („Sl. glasnik Republike Srpske“ br. 69/2002) u Republici Srpskoj (RS) je uveden Registar za dijabetes melitus. Na osnovu dostavljenih prijava od zdravstvenih ustanova, ukupan broj prijavljenih od dijabetesa melitusa do 31. 12. 2019. godine je 67.221, a najveći broj prijavljenih je i dalje u regiji (administrativne jedinice) Dobojskom,

zatim slijede Banja Luka, Zvornik, Istočno Sarajevo, Trebinje i Foča prema dostupnim podacima Instituta za javno zdravstvo RS (Slika 1-3).



Slika 1-3. Broj prijavljenih oboljelih od dijabetesa melitusa sa regionalnom distribucijom

Izvor: Institut za javno zdravstvo RS, Služba za epidemiologiju, Izvještaj Populacioni registar za DM 31.12.2019.

Ekstrapolacijom rezultata, a oslanjajući se na podatke dobijene iz WebMedic baze, sa visokom sigurnošću ($>90\%$) može se doći do približno tačnog broja oboljelih u RS. Prema ovim podacima procijenjeni broj oboljelih je 84.589, od čega bi na DMT2 otpadalo 72.198, a na DMT1 11.691 osoba (Tabela 1-1)

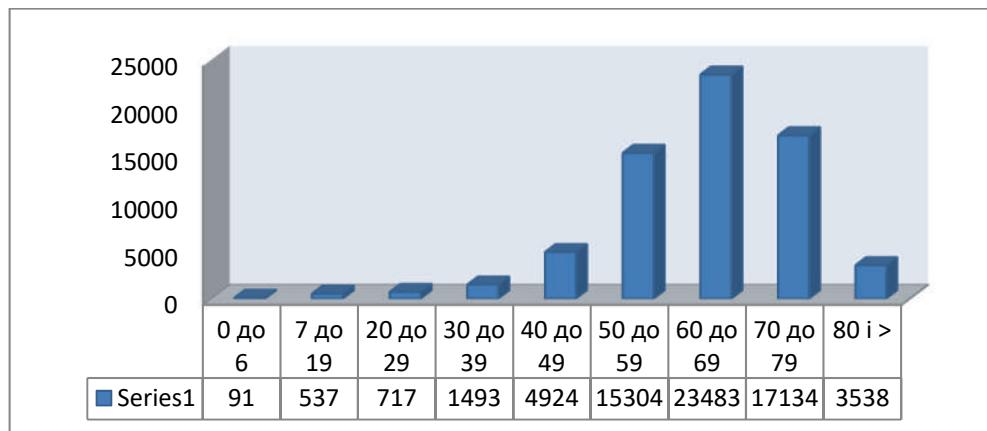
Prema podacima IDF procjenjuje se da u Bosni i Hercegovini ima oko 311.400 oboljelih od DM sa prevalencom od 9%, uz napomenu da se do podataka o prevalenciji došlo ekstrapolacijom podataka iz sličnih zemalja.

Tabela 1-1. Procijenjeni broj oboljelih od dijabetesa melitusa u Republici Srpskoj

Dijabetes	Tip 1	Tip 2	Zbirno
Banja Luka	4538	26757	31295
Bijeljina	1795	9093	10888
Doboj	1813	12459	14272
Foča	451	2176	2627
I. Sarajevo	876	4648	5524
Prijedor	1042	10703	11745
Trebinje	650	4683	5333
Zvornik	526	2379	2905
UKUPNO	11691	72198	84589

Analizom podataka oboljelih prema polnoj strukturi, od ukupnog broja prijavljenih, 37.033 (55%) su osobe ženskog pola a 30.188 (45%) su osobe muškog pola.

Analizom podataka prema uzrastu uočava se da se broj oboljelih neznatno povećava od rođenja do treće decenije života, zatim dolazi do značajnijeg povećanja u četvrtoj deceniji, da bi u petoj deceniji došlo do naglog porasta oboljelih. Najveći broj oboljelih se registruje u uzrasnoj grupi 60 - 69 godina, dok u starijim uzrasnim grupama dolazi do smanjenja broja oboljelih (Slika 1-4).

**Slika 1 - 4.** Distribucija oboljelih od dijabetesa melitusa premadobnim grupama u RS

Izvor: Institut za javno zdravstvo RS, Služba za epidemiologiju, Izvještaj: Populacioni registar za DM 31.12.2019.

U 2019. godini u Republici Srpskoj je prijavljeno ukupno 855 novih slučajeva oboljelih od dijabetesa i to 90 sa DMT1 i 765 sa DMT2. Od ukupnog broja novooboljelih, 437 su osobe muškog, a 418 su osobe ženskog pola.

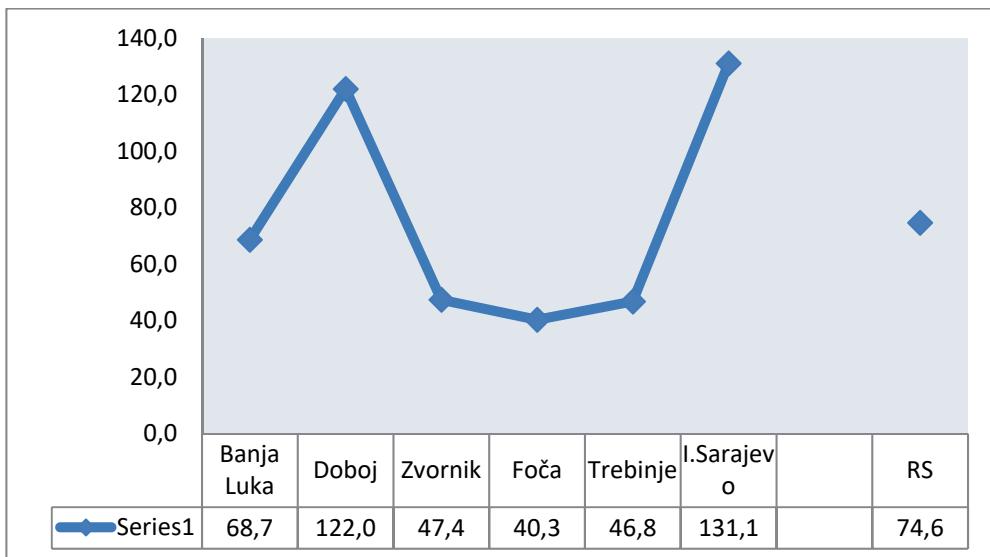
Regionalna distribucija novih slučajeva oboljelih od dijabetesa melitusa, prema tipu i polnoj strukturi, u 2019. god. Prikazana je u Tabeli 1 - 2.

Tabela 1-2. Broj novooboljelih od dijabetes melitusa u 2019 godini sa regionalnom distribucijom u odnosu na tip i polnu strukturu

Redni broj	Region	Ukupno	Tip - šifra		Pol	
			Tip 1	Tip 2	M	Ž
1	Banja Luka	357	24	341	203	164
2	Doboj	235	21	214	108	127
3	Zvornik	120	23	97	61	59
4	Foča	17	3	14	10	7
5	Trebinje	30	1	29	15	15
6	I. Sarajevo	96	18	78	46	50
Ukupno		855	90	765	337	418

Izvor: Institut za javno zdravstvo RS, Služba za epidemiologiju, Izvještaj: Populacioni registar za DM 31.12.2019.

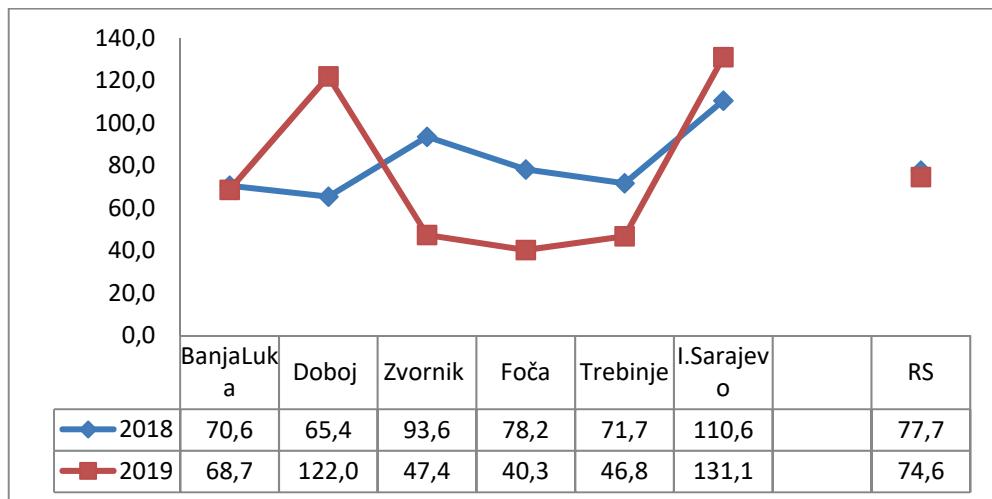
Stopa incidencije u 2019. godinu u Republici Srpskoj je bila 74,6/100.000, a kretala se od 40,3/100.000 u regionu Foča do 131,1/100.000 u regionu Istočno Sarajevo (Slika 1-5).



Slika 1-5. Stopa incidencije dijabetesa melitusa u 2019. godini sa regionalnom distribucijom

Izvor: Institut za javno zdravstvo RS, Služba za epidemiologiju, Izvještaj: Populacioni registar za DM 31.12.2019.

Na osnovu podataka prijavljenih novih slučajeva oboljelih u 2019. godini uočava se da je stopa incidencije niža u odnosu na 2018. godinu, a u pojedinim regijama došlo je do oscilacija stopa incidencije (Slika 1-6).



Slika 1-6. Stopa incidencije dijabetesa melitusa u 2018. i 2019. godini sa regionalnom distribucijom

Izvor: Institut za javno zdravstvo RS, Služba za epidemiologiju, Izvještaj: Populacioni registar za DM 31.12.2019.

Napomena: Prilikom izračunavanja stopa incidencije korišteni su novi procijenjeni podaci za broj stanovnika u Republici Srpskoj, koje je objavio Statistički zavod Republike Srpske.

Prevalencija vodećih faktora rizika za nastanak masovnih nezaraznih bolesti u RS je visoka. Na osnovu podataka studije presjeka iz 2010. godine više od polovine odraslog stanovništva RS je svrstano u kategoriju sa prekomjernom tjelesnom masom (57,6%) dok je petina njih gojazna (21,6%). Povišene vrijednosti holesterola u krvi zabilježene su kod 61,2%, triglicerida kod 58,6%, a šećera u krvi kod 23,7% odraslog stanovništva. Povišene vrijednosti krvnog pritiska zabilježene su kod 57,2%, a odsustvo fizičke aktivnosti, u skladu sa preporukama SZO, kod 76,9% odraslog stanovništva RS.¹⁴

Uprkos dostupnosti najsavremenijih dijagnostičkih i terapijskih sredstava, trenutno se kod oboljelih od dijabetesa ne postiže zadovoljavajuća kontrola glikemije, što pokazuje prosječna vrijednost HbA1c (oko 9%) ustanovljena istraživanjem provedenim u okviru Projekta „Diabetes mellitus u RS“. Neregulisana glikemija dovodi do ranijeg pojavljivanja komplikacija što rezultuje povećanim morbiditetom i mortalitetom, kao i povećanjem troškova liječenja koji

predstavljaju veliko opterećenje za Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske (FZO RS) i šиру društvenu zajednicu.

Uspješnost provođenja mjera primarne, sekundarne i tercijarne prevencije dijabetesa evaluirane su u sklopu istraživanja provedenog 2014. godine u RS. Gojaznost je procijenjena na osnovu dva indikatora, obima struka i indeksa tjelesne mase. Gojaznost koja je procijenjena na osnovu obima struka, abdominalni tip gojaznosti, utvrđena je kod 73,4% ispitanika, a gojaznost procijenjena na osnovu indeksa tjelesne mase ($BMI \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) kod 48,6% ispitanika.¹⁵ Povišen ukupan holesterol, utvrđen je kod 72,0% ispitanika, snižen HDL holesterol kod 43,2% ispitanika, povišen LDL holesterol kod 85,6% ispitanika, a povišeni trigliceridi kod 53,6% ispitanika. Nezadovoljavajući HbA1c ($HbA1c \geq 6,5\%$) imalo je gotovo 2/3 ispitanika, u većem procentu oboljeli od DMT1(76,5% naspram 63,5%). Od hroničnih dijabetesnih komplikacija, mikroalbuminurija (nephropatija) je utvrđena kao najučestalija komplikacija sa učešćem od 48,0%.

Posmatrano u odnosu na faktore zdravstvenog ponašanja, utvrđeno je da polovina ispitanika ne unosi voće i povrće u skladu sa preporukama i da gotovo isto toliko njih ima loš indeks ishrane. Samo trećina ispitanika je fizički aktivna u skladu sa preporukama; duvan i duvanske prerađevine svakodnevno konzumira 15,1% ispitanika, a alkohol je u godini koja je prethodila istraživanju konzumiralo gotovo 2/3 ispitanika.

Posmatrano u odnosu na terapijski pristup utvrđeno je da je medicinska nutritivna terapija zastupljena u vrlo niskom procentu kao vid liječenja dijabetesa iako se smatra prvim izborom. Udruženo prisustvo dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti utvrđeno je kod preko 4/5 ispitanika.¹⁶

U okviru aktivnosti koje je implementiralo Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske od 2014. godine u saradnji sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom i Švajcarskom agencijom za razvoj i saradnju u okviru Projekta „Jačanje i unapređenje modernih i održivih javnozdravstvenih strategija, kapaciteta i usluga za poboljšanje zdravlja stanovništva u Bosni i Hercegovini”, izrađena su četiri nova klinička vodiča za primarnu zdravstvenu zaštitu (Gojaznost kod odraslih; Gojaznost kod djece; Fizička aktivnost; Dijabetes i kardiovaskularne bolesti) i revidirana tri postojeća klinička vodiča (Arterijska hipertenzija; Hiperlipoproteinemije; Vodič za odvikavanje od pušenja), kao i

promotivni materijal namijenjen stanovništvu RS u cilju podizanja svijesti o značaju prevencije faktora rizika i zdravom životu.¹⁷⁻²¹

1.2.1. Nacionalni program dijabetološke zaštite u Republici Srpskoj

Zbog velikog javnozdravstvenog značaja koji nosi dijabetes, Republika Srpska se još 1999. godine opredijelila za dodatna ulaganja u unapređenje zdravstvenih usluga u oblasti zdravstvene zaštite osoba koje žive sa dijabetesom. Tada je izrađen „Nacionalni program dijabetološke zdravstvene zaštite u RS“, sa željom da omogući kvalitetnije i efikasnije sprovođenje aktivnosti na polju dijabetologije. Pilot projekat „Procjena kvaliteta zdravstvene zaštite oboljelih od dijabetesa melitusa u RS“, pokrenut je 2000. godine, sa ciljem procjene kvaliteta zdravstvene zaštite oboljelih. Po završetku Projekta formulisane su stručne smjernice za restrukturisanje zdravstvene zaštite, a 2003. godine pokrenut je i Razvojni projekat „Diabetes mellitus u Republici Srpskoj“. Ovaj projekat je predstavljao model konkretnih aktivnosti i ulaganja u poboljšanje kvaliteta života oboljelih od dijabetesa melitusa, prevenciju razvoja ovog oboljenja i podizanje svijesti javnosti o problemu dijabetesa. Opisan je i u Kopenhaškom katalogu dobrih praksi za kontrolu dijabetesa melitusa, kao primjer i smjernica za dalje djelovanje na polju kontrole dijabetesa u Evropi. Inače, u Kopenhaškom katalogu opisane su najbolje prakse širom Evrope u vezi s prevencijom, ranim otkrivanjem i intervencijom te boljim upravljanjem i kontrolom dijabetesa. U ovom katalogu je navedeno ukupno 37 dobrih primjera i slučajeva iz prakse, uključujući i segment Projekta pod nazivom „Diabetes mellitus 2010 - 2013“ iz RS.

Projekat „Diabetes mellitus u Republici Srpskoj“ obuhvatio je cjelokupnu reformu dijabetološke službe u zdravstvu RS.

Ciljevi i zadaci Projekta su bili: Poboljšati organizaciju dijabetološke službe u RS na svim nivoima zdravstvene zaštite; poboljšati kvalitet i dostupnost zdravstvene zaštite oboljelih od dijabetesa; unaprijediti dijagnostičke i terapijske procedure; kontrolisati i monitorirati troškove nastale zbog stalne ekspanzije dijabetesa. Preporuke za unapređenje dijabetološke službe obuhvatile su: Reorganizaciju dijabetološke službe; izradu registara za dijabetes; izradu vodiča, protokola i kliničkih puteva; edukaciju kadrova; lijekove i pomagala za savremeni pristup u dijagnostici i terapiji dijabetesa.

Osnovni principi Projekta su bili: Promovisati dostupnost zdravstvenih usluga za oboljele od dijabetesa melitusa; promovisati i ostvariti edukaciju vezanu za

prevenciju i njegu osoba oboljelih od dijabetesa melitusa; integrisati različite aktivnosti na polju prevencije i tremana dijabetesa melitusa; osnažiti ulogu zdravstvenih ustanova u RS, prevenstveno Centra za dijabetes, Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u Kliničkom centru Banja Luka; podržati istraživanja i unaprijediti kvalitet i efikasnost zdravstvenih usluga; podići svijest stanovništva u vezi s promocijom zdravlja i prevencijom nastanka dijabetesa melitusa. Aktivnosti Projekta obuhvatale su: Uspostavljanje registara za dijabetes - populacionog i kliničkog registra; izradu vodiča, kliničkih protokola i kliničkih puteva; edukaciju zdravstvenih radnika i oboljelih; nabavku opreme; uspostavljanje sistema i lanaca regularne nabavke lijekova, dijagnostičkih aparata i reagensa; podršku istraživanjima u oblasti dijabetesa; osnivanje i podršku udruženjima osoba koje žive sa dijabetesom, kao i implementaciju strategije za prevenciju dijabetesa.

Jedna od veoma značajnih aktivnosti u okviru Projekta bila je izrada vodiča, protokola i kliničkih puteva. Izrađeni su: Nacionalni vodič za dijabetes melitus Republike Srpske 2004. godine, koji je štampan na srpskom i engleskom jeziku; Vodič za dijabetes melitus za doktore porodične medicine 2010. godine; Brzi vodič za tretman šećerne bolesti 2010. godine; Klinički putevi i klinički protokoli, od kojih je najznačajniji „Klinički protokol za terapiju spoljnom portabilnom insulinskom pumpom“ koji je izdat 2011. godine.²²⁻²⁵

U okviru realizacije Projekta veliki značaj je posvećen edukaciji u oblasti dijabetologije. Razvijeni su i sprovedeni različiti modeli edukacije zdravstvenog osoblja, a kroz edukaciju je poboljšana i komunikacija između doktora prodične medicine, kao i svih aktera unutar zdravstvenog sistema. Sprovedena je prvo edukacija internista-endokrinologa, koji su potom edukovali doktore porodične medicine (princip edukacije edukatora). Održani su brojni simpozijumi, seminari i radionice u okviru kojih je edukovano gotovo 90% doktora porodične medicine u RS. Uvedena je i metodologija fleksibilne i interaktivne edukacije po principu modula. Provedene su i edukacije specijalista interne medicine 2010. godine u vidu cijelodnevnih simpozijuma, održavanih jednom godišnje, na teme: “Savremeni doktrinarni stavovi u dijagnostici, terapiji i prevenciji dijabetesa tipa 2“; Dijabetes i hronične komplikacije; Prevencija DMT2. Edukovani su i specijalisti pedijatrije te je održan Simpozijum „Dijabetes melitus kod djece i adolescenata“, a od 2010. do 2012. godine razvijen je plan i program doedukacije specijalista pedijatrije u oblasti dijabetologije, kada je doedukovano 86 pedijatara u RS. Tokom 2011. godine sprovedena je i edukacija više od 50% medicinskih

sestara/tehničara, uključenih u rad timova porodične medicine. Održani su cijelodnevni treninzi sa dva predavača – endokrinolog/medincinska sestra-edukator. Tom prilikom je dovedukovano 516 medicinskih sestara u RS.

Kao kruna stručno-naučnog rada na polju dijabetologije u Banjoj Luci je u martu 2013. godine održan i Prvi kongres dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, koji je bio veoma zapažen, a okupio je oko 500 učesnika iz cijelog regiona; 2017. godine održan je Drugi kongres endokrinologa i dijabetologa RS, jednako uspješan kao prethodni dok je Treći kongres endokrinologa planiran u septembaru 2021. godine. Održani su i brojni interdisciplinarni simpozijumi: Simpozijum o dijabetesnoj retinopatiji, aprila 2010. godine; Simpozijum o dijabetesnoj neuropatiji, aprila 2011. godine; Simpozijum o dijabetesnom stopalu, aprila 2012. godine; Simpozijum o dijabetesnoj nefropatiji, juna 2013. godine; Simpozijum „Dijabetes i kardiovaskularno zdravlje“, novembra 2014. godine. U junu 2015. godine u Banjoj Luci održan je i dvodnevni Simpozijum sa međunarodnim učešćem: „Dijabetes, gojaznost i metabolički sindrom“, a u aprilu 2016. godine Simpozijum „Savremena dostignuća u dijagnostici i liječenju dijabetesnog stopala“ u Zavodu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju “Dr Miroslav Zotović“ u Banjoj Luci. Sprovedeni su i edukativni web-bazirani kursevi za edukaciju različitih ciljnih grupa: „online“ kurs za doktore porodične medicine, medicinske sestre/tehničare, oboljele od dijabetesa i prevenciju dijabetesa.

Unaprijeđeno je stanje opreme za dijagnostiku dijabetesa i dostupnost aparata za samokontrolu; opremljeni su i Centar za dijabetes, Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Banja Luka i Odjeljenje endokrinologije Klinike za dječje bolesti, kao i regionalni centri pri opštim bolnicama u RS. Nabavljena je računarska i druga oprema i informacioni sistem RS DiabNet, kao i dvije fundus kamere za kliničke centre Banja Luka i Foča. Uspostavljena je kontrola potrošnje insulina uz obezbjeđenje najsavremenije terapije, uključujući i terapiju insulinskim pumpom.

Osnovano je 10 udruženja oboljelih od dijabetesa i to: dva u Banjoj Luci - za odrasle i djecu, po jedno u Prijedoru, Doboju, Trebinju, Bijeljini, Ugljeviku, Zvorniku, Istočnom Sarajevu i Foči. Unaprijeđen je rad udruženja i razvijeni su njihovi kapaciteti. Kroz održavanje Kampna za djecu „Škola života“, obezbijedena je podrška djeci oboljeloj od dijabetesa. U okviru ovog projekta data je i podrška istraživanjima u oblasti dijabetologije. Najznačajnija istraživanja su bila: HbA1c

skrining u Republici Srpskoj; Kontrola dijabetesa u Republici Srpskoj; Učestalost faktora rizika za pojavu gestacionog dijabetesa u Republici Srpskoj; Procjena kvaliteta glikoregulacije i prisustva vaskularnih komplikacija u osoba sa šećernom bolešću u Republici Srpskoj. Posljednje istraživanje, jedno od najobimnijih i najznačajnijih istraživanja, čiji je nosilac bilo Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, a sproveo ga je Institut za javno zdravstvo Republike Srpske tokom 2013. i 2014. godine. Istraživanje je sprovedeno u sklopu aktivnosti Projekta „Diabetes mellitus 2010 - 2013. godine”, a dobijeni rezultati su pružili objektivne dokaze koji su poslužili kao osnov za prijedlog interventnih mjera u cilju daljeg poboljšanja zdravstvene zaštite oboljelih od dijabetesa u RS.

Kroz Projekat je obezbjeđena i međunarodna prezentacija projektnih aktivnosti. Cilj Projekta „Diabetes mellitus u Republici Srpskoj 2015”, koji je nastavio kontinuitet prethodnog projekta, bio je da kroz analizu dotadašnjih aktivnosti u oblasti diabetološke zaštite u RS identificuje okvir za dalje aktivnosti u oblasti prevencije i ranog otkrivanja dijabetesa, tretmana dijabetesa te multisektorskog pristupa u kontroli dijabetesa. Uzimajući u obzir „Politiku unapređivanja zdravlja stanovništva Republike Srpske do 2020. godine“ i Kopenhašku mapu puta, nametnula se neophodnost organizovanja okruglih stolova u skladu sa identifikovanim temama, kao i organizovanje regionalnog „Foruma o dijabetesu“.

Aktivnosti u okviru Projekta odvijale su se u sljedećim oblastima: Prevencija i tretman dijabetesa; tretman dijabetesa i komplikacija dijabetesa i multisektorske aktivnosti u kontroli dijabetesa. Okrugli sto pod nazivom „Prevencija i tretman dijabetesa“ je obuhvatio: programe javnog zdravstva u vezi s prevencijom i ranim otkrivanjem dijabetesa u RS; prevenciju faktora rizika za nastanak dijabetesa i rano otkrivanje dijabetesa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u RS; prevenciju i rano otkrivanje gestacionog dijabetesa u RS; prevenciju i rano otkrivanje dijabetesa kod djece i adolescenata u RS; Projekat „Jačanje i unapređivanje modernih i održivih javnozdravstvenih strategija, kapaciteta i usluga za poboljšanje zdravlja stanovništva u BiH sa aspekta prevencije dijabetesa“. Drugi okrugli sto pod nazivom „Tretman dijabetesa i komplikacije dijabetesa u Republici Srpskoj“ obuhvatio je: liječenje dijabetesa u Republici Srpskoj; prevenciju nastanka dijabetesne retinopatije; prevenciju nastanka diabetesnog stopala; dijabetes i kardiovaskularno zdravlje; izvore podataka i instrumente vezane za praćenje tretmana dijabetesa i dijabetesnih komplikacija; ugovaranje zdravstvenih usluga i dostupnost lijekova i medicinskih sredstava za tretman dijabetesa i dijabetesnih

komplikacija. Treći okrugli sto „Multisektorske aktivnosti u kontroli dijabetesa“ obuhvatio je sljedeće teme: Vrtići i škole kao mjesta promocije zdravlja i prevencije dijabetesa u RS; Zaštita potrošača kao mjera promocije zdravlja i prevencije bolesti u RS; Jedinice lokalne samouprave – promocija zdravlja i prevencija bolesti; Uloga udruženja oboljelih od dijabetesa u unapređenju kvaliteta života osoba oboljelih od dijabetesa u RS; Radna sredina kao mjesto promocije zdravlja i prevencije bolesti u RS; Projekat „Smanjenje faktora rizika za masovne nezarazne bolesti u BiH sa aspekta promocije zdravlja“.

Odlukom Vlade RS („Službeni glasnik Republike Srpske“, broj 92/12) usvojena je „Politika unapređivanja zdravlja stanovništva u Republici Srpskoj do 2020. godine“.²⁶

Cilj Politike je unapređivanje zdravlja stanovništva posredstvom: smanjivanja razlika u zdravlju stanovništva; investiranja u zdravljie; uključivanja građana u donošenje odluka o zdravlju i stvaranje zdravih lokalnih zajednica; kontrole nezaraznih i zaraznih bolesti i unapređivanja zdravstvene bezbjednosti; kreiranja zdravog i podsticajnog okruženja za zdravljie i blagostanje; jačanja zdravstvenog sistema orijentisanog na potrebe korisnika; jačanja javnozdravstvenih kapaciteta i pripremljenosti za vanredna stanja; promovisanje i usvajanje pristupa „Zdravljie u svim politikama“. Promovisanje i usvajanje pristupa zdravlja u svim politikama odvija se kroz prihvaćanje činjenice da je zdravljie briga i odgovornost svih sektora; promovisanje zdravlja i jednakosti u zdravlju u svim politikama; uvrštavanje unapređenja zdravlja u prioritete u svim sektorima. Ove aktivnosti su nastavak kontinuiranih aktivnosti koje se sprovode od 2004. godine, sa ciljem unapređenja kvaliteta rada u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

U aktivnostima Projekta do 2016. godine, kao rezultati su, između ostalog, označeni i: poboljšana komunikacija između doktora porodične medicine i subspecijalista endokrinologije, kao i komunikacija između svih aktera unutar zdravstvenog sistema u cilju interdisciplinarnog pristupa oboljelom od dijabetesa. Subspecijalisti endokrinologije, uključeni u rad Koordinacionog komiteta za dijabetes, su od doktora porodične medicine prepoznati kao lideri iz oblasti dijabetologije, koje mogu u svakom trenutku konsultovati. Koordinacioni komitet je imao prevashodno savjetodavnu ulogu u smislu preporuka potrebnih za rješavanje problema dijabetološke zaštite u RS, odnosno praćenja internacionalnih smjernica u tretmanu dijabetesa i njihovom prilagođavanju u RS.

I pored ovih postignutih rezultata, dijabetes i dalje, kao i u svijetu, predstavlja oboljenje koje sa sobom nosi značajno socioekonomsko opterećenje kako po oboljele od dijabetesa, tako i po njihove porodice i društvo u cjelini.

Planirana je izrada prijedloga plana aktivnosti koji bi se odnosio na poboljšanje dijabetološke zaštite u RS uzimajući u obzir: Politiku unapređivanja zdravlja stanovništva u Republici Srpskoj do 2020. godine; izvještaje i diskusije okruglih stolova; zaključke i preporuke istraživanja „Procjena kvaliteta glikoregulacije i prisustva vaskularnih komplikacija u osoba sa šećernom bolešću u Republici Srpskoj“ i drugih istraživanja sprovedenih u RS; diskusije regionalnog foruma o kontroli dijabetesa, kao i druge aktivnosti i inicijative projekata, koji se u ovoj oblasti sprovode u RS.

Projekat „Diabetes mellitus u Republici Srpskoj“ omogućio je poboljšanje organizacije i unapređenje dijabetološke službe na svim nivoima zdravstvene zaštite u RS. Integriran je u sveukupne aktivnosti u zdravstvenom sistemu RS i predstavlja okvir za sprovođenje multisektorskih aktivnosti u kontroli dijabetesa. Potreban je nastavak dobrih praksi i planiranje drugih aktivnosti u cilju unapređenja kontrole dijabetesa u RS, kao i buduće akcije koja će obezbijediti podršku za dalje šire aktivnosti projekta i poboljšanje dijabetološke službe u RS.

LITERATURA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*; DOI:10.1016/j.diabres.2019.107843.
3. Dall TM, Yang W, Halder P, Pang B, Massoudi M, Wintfeld N, et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *Diabetes Care*. 2014 Dec;37(12):3172–9; DOI:10.2337/dc14-1036.
4. Magliano D, Islam R, Barr E, Gregg E, Pavkov M, Harding J, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *British Medical Journal*. 2019; 366:l5003; DOI:10.1136/bmj.l5003.
5. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006 Aug;23(8):857–66; DOI:10.1111/j.1464-5491.2006.01925.

6. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019;62(3):408–17; DOI:10.1007/s00125-018-4763-3.
7. Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MMJ, Knibbe C a. J, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia*. 2013 Jul;56(7):1471–88; DOI:10.1007/s00125-013-2915-z.
8. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011 Jul 9;378(9786):169–81; DOI:10.1016/S0140-6736(11)60614-4.
9. Darnton-Hill I, Nishida C, James WPT. A life course approach to diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutr*. 2004 Feb;7(1A):101–21.
10. Association AD. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018 May 1;41(5):917–28; DOI:10.2337/dci18-0007.
11. Peters ML, Huisman EL, Schoonen M, Wolffenbuttel BHR. The current total economic burden of diabetes mellitus in the Netherlands. *Neth J Med*. 2017 Sep;75(7):281–97.
12. Yang W, Zhao W, Xiao J, Li R, Zhang P, Kissimova-Skarbek K, et al. Medical care and payment for diabetes in China: enormous threat and great opportunity. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e39513; DOI:10.1371/journal.pone.0039513.
13. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):423–30. DOI:10.1016/S2213-8587(17)3009.
14. Šiljak S, Štrkić D, Jandrić Lj, Bratić R, Danojević D, Grujić Rudić V.i sar. Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske u 2014. godini. JZU Institut za javno zdravstvo Republike Srpske, 2014.
http://www.phi.rs.ba/pdf/publikacije/publikacija_zdr_stanje_2014.pdf
15. Stanivuk Lj, Stojisavljević D, Šiljak S, Jandrić Lj, Niškanović J. Procjena kvaliteta glikoregulacije i prisustva vaskularnih komplikacija u osoba sa šećernom bolešću u Republici Srpskoj, izvještaj o rezultatima istraživanja. Ministarstvo zdravljia i socijalne zaštite Republike Srpske, 2015.
16. Lolić A, Tešanović G, Vulić D, Stojisavljević D, Štrkić D, Šrbac S, Subotić Popović A, Šeranić A. Gojaznost kod djece: Javnozdravstveni aspekti prevencije, upravljanja i kontrole dijabetesa 97 klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu. Ministarstvo zdravljia i socijalne zaštite Republike Srpske, 2015.
17. Lolić A, Tešanović G, Vulić D, Stojisavljević D, Štrkić D, Šrbac S, Subotić Popović A, Šeranić A. Gojaznost kod odraslih: klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu. Ministarstvo zdravljia i socijalne zaštite Republike Srpske, 2015.

18. Lolić A, Tešanović G, Vulić D, Stojisavljević D, Štrkić D, Šrbac S, Subotić Popović A, Šeranić A. Fizička aktivnost: klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2015.
19. Lolić A, Popović-Pejičić S, Tešanović G, Vulić D, Stojisavljević D, Štrkić D, Šrbac S, Subotić Popović A, Šeranić A. Dijabetes i kardiovaskularne bolesti: klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2015.
20. Lolić A, Tešanović G, Vulić D, Stojisavljević D, Štrkić D, Šrbac S, Subotić Popović A, Šeranić A. Arterijska hipertenzija: klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu. Treće ažurirano izdanje. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2015.
21. Lolić A, Tešanović G, Vulić D, Stojisavljević D, Štrkić D, Šrbac S, Subotić Popović A, Šeranić A. Hiperlipoproteinemije: klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu. Treće ažurirano izdanje. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2015.
22. Pavić Ž, Dragojević R, Lakić Lj, Škrbić R, Pejičić S. i dr. Nacionalni vodič za dijabetes mellitus. Banja Luka, 2004.
23. Pavić Z, Dragojević R, Lakić Lj, Škrbić R, Pejičić S. et al. National guide for diabetes mellitus, Banja Luka, 2004.
24. Popović-Pejičić S, Stojsavljević Šatara S, Tešanović G, Bukara Radujković G, Stanetić K, Vuković B. Bolesti žljezda sa unutrašnjim lučenjem, ishrane i metabolizma – Dijabetes melitus, Hiperlipoproteinemije – Klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2010.
25. Popović- Pejičić S, Vuković B, Bukara Radujković G, SoldatStanković V, Carić B. Klinički protokol za terapiju spoljnom portabilnom pumpom. Ministarstvo zdravlja i socialne zaštite Republike Srpske, 2011.
26. Škrbić R, Lolić A. i dr. Politika unapređivanja zdravlja stanovništva Republike Srpske do 2020. godine. Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske, naučni skupovi knjiga XXIII, odjeljenje društvenih nauka knjiga 27, Republika Srpska dvadeset godina razvoja dostignuća, izazovi i perspektive, 337–352. ANURS, 2012.

2. DIJAGNOZA I KLASIFIKACIJA DIJABETESA

Snježana Popović-Pejičić

2.1. KLASIFIKACIJA DIJABETESA

Danas je aktuelna etiloška klasifikacija dijabetesa, kojom su razdvojeni tipovi dijabetesa prema patogenetskim mehanizmima nastanka u četiri osnovne kategorije:

Tip 1 dijabetesa je uzrokovan razaranjem β ćelija gušterače sa posljedičnim apsolutnim nedostatkom insulina. Podložan je nastanku ketoze. Razlikuju se dva podtipa: autoimuni (1A) i idiopatski (1B).

Tip 2 dijabetes je karakterisan promjenjivim stepenom rezistencije na insulin, progresivnim defektom izlučivanja insulina i prekomernim stvaranjem glukoze u jetri.

Gestacijski dijabetes predstavlja dijabetes koji se pojavio ili je dijagnostikovan prvi put tokom trudnoće. Dijagnostikuje se u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće, a prije trudnoće nije bio poznat.

Drugi specifični oblici dijabetesa u koje spadaju oblici dijabetesa uzrokovani drugim razlozima su: monogenski sindromi dijabetesa, poput neonatalnog dijabetesa i MODY dijabetesa (Maturity - onset diabetes of the young - aduljni oblik dijabetesa mlađih) koji je uzrokovan genetskim poremećajima funkcije β ćelija i/ili insulinskog djelovanja; bolesti egzokrinog dijela pankreasa (hronični pankreatitis, cistična fibroza, hemohromatoza); endokrinopatije (akromegalija, Cushingov sindrom, glukagonom, feohromocitom, hipertireoza); dijabetes izazvan lijekovima ili hemikalijama, kao što je upotreba glukokortikoida, lijekova u liječenju HIV/AIDS-a ili stanja nakon transplantacije organa.¹

Dijabetes tipa 1 i tipa 2 su heterogene bolesti kod kojih se klinička prezentacija i napredovanje bolesti mogu znatno razlikovati. Klasifikacija je važna za određivanje terapije, ali neke osobe ne mogu biti jasno klasifikovane kao dijabetes tipa 1 ili tipa 2 u vrijeme postavljanja dijagnoze. Tradicionalne

paradigme da se DMT2 javlja samo kod odraslih, a DMT1 samo kod djece više nisu tačne, jer se obje bolestijavljaju u obje starosne grupe. Djeca sa DMT1 obično u momentu dijagnoze imaju karakteristične simptome poliurije i polidipsije, a približno jedna trećina se prezentuje sa dijabetesnom ketoacidozom (DKA).²

Početak DMT1 može biti promjenljiviji kod odraslih. Klinička slika kod odraslih sa DMT1 možda se neće prezentovati kao kod djece i oni mogu imati privremenu remisiju kada nemaju potrebe za insulinom.³⁻⁵ Povremeno se kod pacijenata sa DMT2 može javiti DKA, posebno kod etničkih manjina.^{6,7}

Klasifikacija dijabetesa nije uvijek jednostavna pri prvoj prezentaciji i pogrešne dijagnoze su česte. Odrasli sa DMT1 mogu se pogrešno dijagnostikovati kao DMT2 dok osobe sa MODY dijabetesom mogu biti dijagnostikovane kao DMT2. Neke bolesnike ne možemo jasno klasifikovati ni u DMT1, ni u DMT2, s obzirom na to da klinička slika može znatno varirati. Tako se povremeno kod bolesnika koji su klasifikovani kao DMT2 može razviti ketoacidoza. S druge strane, kod bolesnika sa DMT1 klinička slika se može razvijati polako, pored prisustva svih karakteristika autoimune bolesti.

Iako se teškoće u razlikovanju tipa dijabetesa mogu pojaviti u svim starosnim grupama na početku, dijagnoza vremenom postaje sve očiglednija. I kod DMT1 i DMT2, različiti genetski faktori i faktori okoline mogu dovesti do progresivnog gubitka mase i/ili funkcije beta ćelija koji se klinički manifestuje kao hiperglikemija. Jednom kada se javi hiperglikemija, kod pacijenata sa svim oblicima dijabetesa postoji rizik od razvitka hroničnih komplikacija, mada se stope progresije mogu razlikovati. Identifikacija individualizovanih terapija za pacijente sa dijabetesom zahtijevaće u budućnosti bolju karakterizaciju mnogih puteva koji vode do destrukcije ili disfunkcije β ćelija.⁸

Karakteristike osnovnog patofiziološkog puta su jasnije kod DMT1 nego kod DMT2. Sada je jasno iz studija srodnika prvog stepena osoba sa DMT1 da je uporno prisustvo dva ili više autoantitijela prema ostrvcima pankreasa gotovo siguran prediktor kliničke hiperglikemije i dijabetesa. Stopa progresije zavisi od starosti pri prvom otkrivanju autoantitijela, broja i specifičnosti autoantitijela i titra autoantitijela. Nivo glukoze i HbA1c raste znatno prije kliničkog početka dijabetesa, čineći dijagnozu mogućom i prije pojave DKA. Mogu se identifikovati tri stadijuma DMT1 koji služe kao okvir za buduća istraživanja i regulatorno donošenje odluka.^{8,9}

U kliničkoj praksi tipovi dijabetesa se mogu razlikovati na osnovu anamnestičkih podataka i kliničkih karakteristika. Vrijednosti C-peptida natašte, odnosno antitijela ICA (Islet Cell Cytoplasmic Autoantibodies), GAD (Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies) ili IAA (Insulin Autoantibodies) mogu poslužiti za konačnu potvrdu dijagnoze. Dijagnozu DMT1 možemo postaviti kod bolesnika sa vrijednostima C-peptida natašte $< 0,20$ nmol/L i/ili pozitivnim antitijelima ICA, GAD, IAA. Ovim bolesnicima je potrebno kontinuirano lijeчењe insulinom 12 mjeseci i lijeчењe se ne može prekinuti bez pojave znakova dijabetesne ketoze ili ketoacidoze.

Putevi do propadanja i disfunkcije β ćelija su slabije definisani kod DMT2, ali čini se da je zajednički imenitelj nedostatak sekrecije insulina iz β ćelija, često u uslovima rezistencije na insulin. Bolesnici sa DMT2 su većinom gojazni, fizički neaktivni, srednje ili starije životne dobi. Međutim, bolest se pojavljuje i kod gojazne djece i adolescenata. DMT2 je uzrokovan defektnom sekrecijom insulin-a koji su povezani sa upalom i metaboličkim stresom, kao i genetskim faktorima. Buduće sheme klasifikacije dijabetesa će se vjerovatno usredosrediti na patofiziologiju osnovne disfunkcije β ćelija.⁸⁻¹¹

Potrebno je imati na umu i učestalost pojedinih tipova bolesti u populaciji. Naime, više od 90 % bolesnika ima DMT2, oko 7% ima DMT1, a drugi tipovi bolesti su relativno rijetki i pojavljuju se kod oko 2% bolesnika.

U praksi je potrebno provjeriti mogućnost postojanja DMT1, odnosno drugog tipa bolesti ili gestacijskog dijabetesa, pa ukoliko se ne dokaže njihovo postojanje bolesnik boluje od DMT2. Ponekad se zbog znatnog variranja kliničke slike bolesnici ne mogu jasno klasifikovati ni u jedan oblik dijabetesa, već je precizna klasifikacija moguća tek nakon određenog trajanja bolesti.

2.2. DIJAGNOSTIČKI TESTOVI ZA DIJABETES

Dijabetes se može dijagnostikovati na osnovu vrijednosti glikemije natašte (FPG) ili vrijednosti glikemije 2 h postprandijalno (2-h PG), tokom oralnog testa opterećenja glukozom sa 75 g glukoze (OGTT), ili određivanjem glikoliziranog hamoglobina - HbA1c.¹² Generalno, FPG, 2-h PG, OGTT i HbA1c podjednako su prikladni za dijagnostički skrining. Potrebno je napomenuti da ovi testovi ne otkrivaju nužno dijabetes kod istih osoba.^{13,14}

FPG i 2- h PG mogu se koristiti za dijagnozu dijabetesa. Usklađenost između FPG i 2- h PG testova je nesavršena, kao i usklađenost između HbA1c i bilo kog testa na bazi glikemije. U poređenju sa graničnim tačkama FPG i HbA1c, 2- h vrijednost PG dijagnostikuje više osoba sa predijabetom i dijabetesom.¹⁵

HbA1c odražava prosječnu vrijednost glikemije u plazmi tokom prethodna 2-3 mjeseca u jednom mjerenu, koje može biti sprovedeno bilo kada u toku dana i ne zahtijeva posebne pripreme. Ranije je pokazana značajna povezanost između nivoa HbA1c i prevalence retinopatije, koja odgovara povezanosti glikemije natašte ili 2-h vrijednosti glikemije nakon OGTT i prevalenci retinopatije u većini populacija. HbA1c, koji obuhvata stepen izloženosti hiperglikemiji tokom vremena, a koja je povezana sa rizikom za pojavu komplikacija (retinopatija) je bolji biohemski marker dijabetesa te, u skladu sa tim, može predstavljati i bolje dijagnostičko sredstvo.

Mjerenje HbA1c ima nekoliko prednosti u poređenju sa FPG i OGTT. Pogodnije je za pacijente jer nije potrebno da budu natašte, ima veću preanalitičku stabilnost i manje svakodnevnih poremećaja tokom stresa, dijete ili bolesti. Međutim, ove prednosti mogu se poništiti nižom osetljivošću HbA1c na određenoj „graničnoj vrijednosti“; većim troškovima, ograničenom dostupnošću testiranja HbA1c u određenim regionima svijeta u razvoju i nesavršenom korelacijom između HbA1c i prosječne glukoze kod pojedinih osoba.

Test HbA1c, sa dijagnostičkim pragom od $\geq 6,5\%$ (48 mmol / mol), dijagnostikuje samo 30% slučajeva dijabetesa udruženo identifikovanih pomoću HbA1c, FPG ili 2-h PG, prema podacima iz NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) studije.¹⁶

Važno je znati da je HbA1c indirektna mjera prosječnog nivoa glukoze u krvi i da treba uzeti u obzir druge faktore koji mogu uticati na glikaciju hemoglobina nezavisno od glikemije, kao što su hemodializa, trudnoća, liječenje HIV-a, starost, rasa, genetika, anemija, hemoglobinopatije.^{17,18}

Epidemiološke studije koje su predstavljale osnovu za preporučivanje HbA1c za dijagnozu dijabetesa obuhvatile su samo odraslu populaciju.

Međutim, u nedavnim kliničkim uputstvima ADA zaključeno je da se HbA1c, FPG ili 2-h PG mogu koristiti za ispitivanje prisustva predijabetesa ili DMT2 i kod djece i kod adolescenata.¹⁹

Varijante hemoglobina mogu da ometaju mjerjenje HbA1c. Uočena neslaganja između izmjereno nivoa HbA1c i nivoa glukoze u plazmi upućuju da test HbA1c možda nije pouzdan za tu osobu. Čak i u odsustvu varijanti hemoglobina, nivoi HbA1c mogu varirati u zavisnosti od rase ili etničke pripadnosti, nezavisno od glikemije.²²⁻²⁴

U stanjima kao što su anemija srpastih ćelija, trudnoća (drugo i treće tromjesečje), nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, hemodijaliza, nedavni gubitak ili transfuzija krvi ili terapija eritropoetinom, za dijagnozu dijabetesa treba koristiti samo kriterijume glukoze u krvi.³¹⁻³³ HbA1c je manje pouzdan od mjerjenja glukoze u krvi u drugim stanjima, kao što su postporodajno stanje, HIV liječen određenim lijekovima i sideropenijska anemija.^{17,34-37} Ako ne postoji jasna klinička slika (npr. pacijent u hiperglikemijskoj krizi ili sa klasičnim simptomima hiperglikemije i slučajno izmjerenim nivoom glukoze u plazmi od 200 mg/dl [11,1 mmol / L]), dijagnoza zahtijeva dva abnormalna rezultata testa iz istog uzorka ili u dva odvojena uzorka za ispitivanje.³⁰

Ako se koriste dva odvojena uzorka za ispitivanje preporučuje se da se drugi test, koji može biti ili ponavljanje početnog testa ili drugi test, izvede bez odlaganja. S druge strane, ako pacijent ima neusaglašene rezultate dva različita testa, tada bi trebalo da bude ponovljen rezultat testa koji je iznad dijagnostičke granične vrijednosti, uzimajući u obzir mogućnost miješanja HbA1c testa. Dijagnoza se postavlja na osnovu potvrđenog testa.³⁸

Svi testovi imaju preanalitičku i analitičku varijabilnost pa je moguće da abnormalni rezultati, odnosno oni koji su iznad dijagnostičkog praga, kada se ponove budu ispod dijagnostičke granične vrijednosti. Ovo je vjerovatno za FPG i 2-h PG, ako uzorci glukoze ostanu na sobnoj temperaturi i ako se ne centrifugiraju odmah. Zbog mogućnosti preanalitičke varijabilnosti, presudno je da se uzorci za glukozu u plazmi centrifugiraju i odvajaju odmah nakon uzimanja.

Ako pacijenti imaju rezultate ispitivanja blizu granice dijagnostičkog praga, zdravstveni radnik treba da razgovara o simptomima i kliničkim znacima koji upućuju na razvoj dijabetesa. Dijagnoza dijabetesa kod pacijenta sa klasičnim simptomima se postavlja na osnovu mjerjenja glukoze u plazmi (simptomi hiperglikemije ili hiperglikemijske krize, plus slučajni nivo glukoze u plazmi 200 mg/dl [11,1 mmol / L]).

U tim slučajevima je presudno poznavanje nivoa glukoze u plazmi, jer će, pored potvrde da su simptomi posljedica dijabetesa, usmjeriti dalje liječenje.

Određivanjem vrijednosti HbA1c može se utvrditi koliko dugo pacijent ima hiperglikemiju.

2.3. PREDIJABETES

Predijabetes je termin koji se koristi za osobe čiji nivo glukoze ne ispunjava kriterijume za dijabetes, ali je previsok da bi se mogao smatrati normalnim.^{23,24}

Predijabetes je veoma rasprostranjen i smatra se da ga u Evropi ima 40% osoba životne dobi od 40 do 74 godine. Pretpostavlja se da je uzrok ovako visoke prevalencije u Evropi starenje populacije. S tim u vezi, najveću prevalenciju predijabetesa (52%), nalazimo u dobi od 60 do 79 godina, u poređenju sa prevalencijom od 31% u dobi 40 do 45 godina ili 15,7% u dobi od 20 do 39 godina.

Razdoblje predijabetesa podrazumijeva poremećaj tolerancije glukoze (*impaired glucosae tolerance –IGT*) i /ili poremećaj glikemije natašte (*impaired fasting glucosae – IFG*) koji se kod nekih osoba razvije u manifestnu bolest. Osobe sa predijabetesom definišu se prisustvom IFG i /ili IGT i /ili HbA1c 5,7 - 6,4% (39 - 47 mmol/mol). Predijabetes ne treba posmatrati kao klinički entitet sam po sebi, već kao povećani rizik za dijabetes i kardiovaskularne bolesti (KVB). Predijabetes je povezan sa gojaznošću (naročito abdominalnom ili visceralnom gojaznošću), dislipidemijom sa visokim trigliceridima i/ili niskim HDL holesterolom i hipertenzijom.

Stanje predijabetesa je, naročito u slučaju IGT, povezano sa insulinskom rezistencijom i povećanim rizikom od razvoja KVB i smrtnosti. Rizik od razvoja dijabetesa je 50% veći kod osoba sa IFG, nego u osoba sa normoglikemijom. Procjenjuje se da je srednje vrijeme od razvoja bolesti manje od tri godine. Rizik je još viši u slučaju IGT i smatra se da se kod 25% svih bolesnika sa predijabetesom razvije dijabetes tokom tri do pet godina. Potrebno je imati na umu da rizik od razvoja komplikacija kontinuirano raste sa porastom vrijednosti glikemije u cijelom njenom rasponu, čak i u području urednih vrijednosti, i natašte i postprandijalno. Terapija predijabetesa je najisplativiji način za izbjegavanje sekvela dijabetesa i KVB sa kojima je udružen. Poznato je da ako kod osoba sa predijabetesom izostane odgovarajuća intervencija, većina njih će razviti DMT2 u okviru 10 godina, a veoma veliki procenat ovih osoba će imati mikro i makrovaskularne komplikacije.

Razlikujemo dva oblika predijabetesa:

Poremećena glikemija natašte ili IFG (impaired fasting glucose), kada su vrijednosti glikemije natašte povišene u odnosu prema referentnim vrijednostima ali su, ipak, niže od vrijednosti dovoljnih za dijagnozu dijabetesa.

Poremećaj tolerancije na glukozi ili IGT (impaired glucose tolerance), kada su vrijednosti nakon sprovedenog testa oralnog opterećenja glukozom (oralni glukoza tolerans test - OGTT) iznad referentnih vrijednosti, ali su niže od vrijednosti dovoljnih za dijagnozu dijabetesa.

Prema ADA smjernicama, IFG je definisana kao nivo FPG između 100 i 125 mg /dl (između 5,6 i 6,9 mmol / L),^{31,36} a IGT kao 2-h PG tokom OGTT sa 75 g između 140 i 199 mg / dL (između 7,8 i 11,0 mmol / L).³²

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) i brojne druge organizacije za dijabetes definišu graničnu vrijednost IFG na 110 mg / dl (6,1 mmol / L).

Kriterijumi za klasifikaciju poremećaja tolerancije na glukozi prema SZO prikazani su u Tabeli 1-3.

Tabela 1-3. Dijagnostički kriterijumi SZO za predijabetes (referenca 1)

Poremećena glikemija natašte - (impaired fasting glucose - IFG)	
glikemija natašte	6,1 do 6,9 mmol/l
plazma glukoza u 120 min OGTT	< 7,8 mmol/l
Poremećena tolerancija na glukozi - (impaired glucose tolerance - IGT)	
glikemija natašte	< 7,0 mmol/l
plazma glukoza u 120 min OGTT	≥ 7,8 i <11,1 mmol/l

*ako plazma glukoza u 120 min. nije određena, stanje može ukazivati i na dijabetes i na IGT

Prema preporukama SZO, OGTT je potrebno primijeniti kod osoba sa vrijednostima glikemije natašte između 6,1 - 6,9 mmol/l radi određivanja stanja glukozne tolerancije (A, I).

Kao i kod mjerenja glikemije nekoliko prospektivnih studija koje su koristile HbA1c za predviđanje napredovanja do dijabetesa, kako je definisano kriterijumima HbA1c, pokazale su snažnu, kontinuiranu povezanost između vrijednosti HbA1c i posljedičnog dijabetesa.

Druge analize sugerisu da je HbA1c od 5,7% (39 mmol/mol) ili više povezan sa rizikom od dijabetesa, sličnim riziku učesnika u Programu za prevenciju dijabetesa (DPP), a HbA1c je na početku bio jak prediktor razvoja dijabetesa definisanog vrijednostima glikemije tokom DPP-a i perioda praćenja. Stoga je razumno uzeti u obzir raspon HbA1c od 5,7 - 6,4% (39 - 47 mmol/mol) za identifikaciju osoba sa predijabetesom.

Slično osobama sa IFG i /ili IGT, osobe sa HbA1c od 5,7 - 6,4% (39 - 47 mmol/mol) treba da budu informisane o povećanom riziku od dijabetesa i KVB i savjetovane o efikasnim strategijama za smanjenje rizika. Slično mjerenu glikemiju, kontinuum rizika je krivolinijski, pa kako HbA1c raste, rizik od dijabetesa raste proporcionalno.³³

Treba sprovoditi agresivne intervencije i budno praćenje za one za koje se smatra da imaju vrlo visok rizik (npr. one sa HbA1c, 6,0% [42 mmol/mol]).

2.4. DIJABETES TIPA 2

DMT2 čini 90-95% svih oblika dijabetesa. Ovaj oblik dijabetesa obuhvata osobe koje imaju relativni, a ne absolutni nedostatak insulina i imaju perifernu insulinsku rezistenciju. Barem u početku, a često i tokom života, ovim osobama vjerovatno neće biti potreban egzogeni insulin da bi preživjele. Kod DMT2 međudjelovanje faktora spoljašnje sredine i faktora vezanih za pojedinca dovodi do razvoja i kasnije progresiji bolesti.

Kao uzrok DMT2 navodi se multifaktorijalna etiologija i najčešće se manifestuje nakon 35. godine života. Osobe sa DMT2 su redovno prekomjerno uhranjene ili gojazne, najčešće žive sedanternim načinom života i većina pacijenata je srednje ili starije životne dobi, mada se DMT2 pojavljuje i kod gojazne djece i adolescenata.

Postoje različiti uzroci DMT2. Iako specifične etiologije nisu poznate, autoimuno uništavanje β ćelija se ne dešava i pacijenti nemaju nijedan drugi poznati uzrok dijabetesa. Većina, ali ne svi pacijenti, sa DMT2 imaju prekomjernu težinu ili su

gojazni. Prekomjerna težina sama po sebi uzrokuje određeni stepen rezistencije na insulin.

Pacijenti koji nisu gojazni ili prekomjerno uhranjeni mogu imati povećani procenat tjelesne masti, raspoređene pretežno u predjelu stomaka. Dijabetesna ketoacidoza (DKA) se rijetko javlja spontano kod osoba sa DMT2. Kada se javi, obično nastaje nakon stresa zbog druge bolesti, kao što je infekcija ili upotreba određenih lijekova, kao što su kortikosteroidi, atipični antipsihotici i SGLT2 inhibitori.^{34,35}

DMT2 često ostaje nedijagnostikovan dugi niz godina, jer se hiperglikemija razvija postepeno, a u ranijim fazama često nije dovoljno ozbiljna da pacijent primijeti klasične simptome dijabetesa. Uprkos tome, čak i nedijagnostikovani pacijenti imaju povećan rizik od razvoja makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija. Sekrecija insulina kod osoba sa DMT2 je defektna i nedovoljna da prevlada insulinsku rezistenciju. Insulinska rezistencija može se poboljšati smanjenjem tjelesne težine i/ili farmakološkim tretmanom hiperglikemije, ali se rijetko vraća u normalu.

Rizik od razvoja DMT2 povećava se sa godinama, gojaznošću i nedostatkom fizičke aktivnosti. Češće se javlja kod žena sa prethodnim gestacijskim dijabetesom (GDM), kod osoba sa hipertenzijom ili dislipidemijom i kod određenih rasnih/etničkih podgrupa kao što su Afroamerikanci, Amerikanci i Latinoamerikanci. Često je povezan sa jakom genetskom predispozicijom ili porodičnom istorijom kod rođaka prvog stepena, više nego kod DMT1. Međutim, genetika DMT2 je slabo proučena. Kod odraslih bez tradicionalnih faktora rizika za DMT2 i/ili mlađih osoba treba uzeti u obzir ispitivanje autoantitijela na ostrvcima (npr. autoantitijela na GAD 65) da bi se isključila dijagnoza DMT1.

DMT2 se pojavljuje u porodicama djelimično prihvatanjem nezdravih životnih navika roditelja, a djelimično i zbog genske predispozicije. Mogućnost da dijete dobije DMT2 ako je obolio jedan roditelj je 1 od 7 do 13 i nešto je viša ako je riječ o majci. Ako su oboljela oba roditelja mogućnost je povećana i do 1 od 2. Značaj ima i samo intrauterino okruženje koje može dovesti do programiranja i povišenog rizika od razvoja dijabetesa.

Pored genetskih faktora, kao najčešći faktori rizika navode se povišen kalorijski unos, ali i jako izražena kalorijska i proteinska redukcija, visok unos rafinisanih šećera, konzumacija alkohola, pušenje, redukovana fizička aktivnost, gojaznost i insulinska rezistencija. Termin insulinska rezistencija predstavlja nesposobnost

insulina da proizvede svoj uobičajeni biološki efekat u koncentraciji koja je djelotvorna kod zdravih pojedinaca. Osim što se javlja kod gojaznih osoba, može takođe biti prisutna i u nekim drugim kliničkim entitetima, kao što su metabolički sindrom ili sindrom policističnih jajnika (PCOS).

Neki bolesnici se ne mogu jasno klasifikovati ni u DMT1 ni u DMT2, jer klinička slika u oba oblika bolesti može znatno varirati. Tako bi se povremeno kod bolesnika koji bi se prema kriterijumima mogli svrstati među oboljele sa DMT2, mogla razviti ketoacidoza, a s druge strane, kod bolesnika sa DMT1 bolest se može razvijati relativno polagano i u kasnijoj dobi i pored prisutnih jasnih obilježja autoimune bolesti. Zbog toga je preciznija klasifikacija ponekad moguća tek nakon određenog trajanja bolesti, ali takvih bolesnika je relativno malo.

2.5. SKRINING ZA PREDIJABETES I DIJABETES TIPO 2

Preporučuje se skrining za predijabetes i DMT2 putem neformalne procjene faktora rizika ili pomoću alata za procjenu, kao što je ADA test rizika (online na diabetes.org/socrisktest) kako bi ljekari mogli odlučiti da li da izvode dijagnostički test.

Predijabetes i DMT2 su stanja u kojima je rana detekcija moguća. Oba stanja uzrokuju značajna klinička i zdravstvena opterećenja. Prije dijagnoze DMT2 često postoji duga asimptomatska faza. Jednostavni testovi za otkrivanje predkliničke faze bolesti su lako dostupni. Trajanje glikemijskog opterećenja snažan je prediktor nepovoljnih ishoda. Postoje efikasne intervencije koje sprečavaju napredovanje od predijabetesa do dijabetesa i smanjuju rizik od komplikacija dijabetesa. Otprilike jedna četvrtina ljudi sa dijabetesom u SAD i skoro polovina Azijata i Latinoamerikanaca sa dijabetesom nije dijagnostikovana.³¹⁻³⁶

Studije računarskog simulacionog modeliranja sugeriju da će ranom dijagnozom i liječenjem hiperglikemije i kardiovaskularnih faktora rizika kod DMT2 biti postignuta velika korist.³⁷

Skrining, koji počinje u dobi od 30 ili 45 godina i nezavisno od faktora rizika, može biti isplativ (11000 USD po stečenoj godini prilagođenoj kvalitetu).³⁸

Kriterijumi za testiranje asimptomatskih osoba za predijabetes i DMT2

1. Prvi stepen srodstva pacijenta sa dijabetesom
2. Sve osobe starije od 45 godina i mlađe od 45 godina sa $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ koje imaju jedan ili više faktora rizika za dijabetes
3. Fizička neaktivnost
4. Osobe sa prethodno registrovanim poremećajem tolerancije glukoze (IFG, IGT)
5. Žene kod kojih je tokom trudnoće registrovan gestacijski dijabetes ili one kod kojih se dobija podatak o makrozomiji na porođaju (TT novorođenčadi $> 4000 \text{ g}$)
6. Arterijska hipertenzija (krvni pritisak $\geq 140/90$)
7. Dislipoproteinemija ($HDL-h < 0,90 \text{ mmol/l}$ i/ili $TG \geq 2,82 \text{ mmol/l}$)
8. Sindrom policističnih jajnika ili achantosis nigricans
9. Osobe sa kardiovaskularnim bolestima

Dodatna razmatranja u vezi sa DMT2 i predijabetesom kod asimptomatskih pacijenata uključuju starost, BMI i etničku pripadnost, upotrebu lijekova, interval ispitivanja i mjesto skrininga.

Starost

Starost je glavni faktor rizika za dijabetes. Testiranje treba započeti najkasnije u dobi od 45 godina za sve pacijente. Skrining treba razmotriti kod odraslih osoba bilo koje starosne dobi sa prekomjernom težinom ili gojaznošću i jednim ili više faktora rizika za dijabetes.

BMI i etnička pripadnost

Generalno, $BMI 25 \text{ kg/m}^2$ je faktor rizika za dijabetes. Međutim, podaci sugeriraju da bi granična vrijednost BMI trebalo da bude niža za azijsko-američko stanovništvo. Granične vrijednosti BMI padaju konstantno između 23 i 24 kg/m^2 (osjetljivost od 80%) za skoro sve azijsko-američke podgrupe.^{39,40}

Lijekovi

Poznato je da određeni lijekovi, kao što su glukokortikoidi, tiazidni diuretici, neki lijekovi protiv HIV-a i atipični antipsihotici, povećavaju rizik od dijabetesa i treba ih uzeti u obzir prilikom odlučivanja da li će se vršiti skrining.⁴¹

Interval ispitivanja

Odgovarajući interval između skrining testova nije poznat.⁴²

Obrazloženje u kojem se preferira trogodišnji interval je da će se sa ovim intervalom smanjiti broj lažno pozitivnih testova koji zahtijevaju potvrđno testiranje, a pojedinci sa lažno negativnim testovima biće testirani prije nego što prođe previše vremena i nastanu komplikacije.⁴²

Skrining u zajednici

Idealno bi bilo da se testiranje sprovodi u okviru zdravstvene ustanove zbog potrebe za praćenjem i liječenjem. Skrining u zajednici izvan zdravstvene ustanove uglavnom se ne preporučuje, jer ljudi sa pozitivnim testovima možda neće tražiti ili imati pristup odgovarajućem naknadnom testiranju i njezi. Testiranje u zajednici takođe može biti loše ciljano, možda neće uspjeti da dopre do najugroženijih grupa i neadekvatno će se testirati osobe sa vrlo malim rizikom ili čak oni koji su već dijagnostikovani.⁶⁸

Skrining u stomatološkim ordinacijama

Budući da je parodontalna bolest povezana sa dijabetesom, istražena je korisnost skrininga u stomatološkim ustanovama i upućivanje na primarnu zdravstvenu zaštitu kao sredstvo za poboljšanje dijagnoze predijabetesa i dijabetesa.

Jedna studija je procijenila da je 30% pacijenata, starosti 30 godina, koji su se kontrolisali u opštoj stomatološkoj praksi, imalo disglikemiju. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se pokazala izvodljivost, efikasnost i isplativost skrininga u ovom okruženju.⁴³⁻⁴⁶

Skrining i testiranje na predijabetes i DMT2 kod djece i adolescenata

U posljednjoj deceniji učestalost i prevalencija DMT2 kod djece i adolescenata dramatično su porasli, posebno u rasnim i etničkim manjinskim populacijama.³⁰

Neke studije dovode u pitanje validnost HbA1c u pedijatrijskoj populaciji, posebno među određenim etničkim grupama, i predlažu OGTT ili FPG kao pogodnije dijagnostičke testove.¹⁷

Međutim, mnoge od ovih studija ne prepoznaju da su dijagnostički kriterijumi dijabetesa zasnovani na dugoročnim zdravstvenim ishodima, a validacije trenutno nisu dostupne u pedijatrijskoj populaciji.⁴⁷

ADA smjernice uvažavaju ograničene podatke koji podržavaju HbA1c za dijagnostikovanje DMT2 kod djece i adolescenata. Iako se HbA1c ne preporučuje za dijagnozu dijabetesa kod djece sa cističnom fibrozom ili simptoma koji ukazuju na akutni početak DMT1 i samo su HbA1c testovi bez ometanja prikladni za djecu sa hemoglobinopatijom, ADA i dalje preporučuje HbA1c za dijagnozu DMT2 u ovoj kohorti.^{48,49}

LITERATURA

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S14–S31 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37(Suppl. 1):S81–S90.
3. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Pediatrics 2014;133:e938–e945.
4. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. Arch Intern Med 2004; 164:1925–1931.
5. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes 2017;66:241– 255.
6. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2015;38:1964–1974.
7. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327–1334.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393–403.
9. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al.; " Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344: 1343–1350.
10. Meijinkman AS, De Block CEM, Dirinck E, et al. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population. Int J Obes 2017;41: 1615–1620.

11. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988– 2006. *Diabetes Care* 2010;33:562–568.
12. Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated hemoglobin A1c as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS* 2012;26:197–201.
13. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care* 2009;32:1591–1593.
14. Wheeler E, Leong A, Liu C-T, et al.; EPIC-CVD Consortium; EPIC-InterAct Consortium; Lifelines Cohort Study. Impact of common genetic determinants of hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: a transethnic genome-wide metaanalysis. *PLoS Med* 2017;14:e1002383.
15. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010;152:770–777.
16. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2832–2835.
17. Herman WH. Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? Yes, to not consider can do great harm! *Diabetes Care* 2016;39: 1458–1461.
18. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007;30: 2453–2457.
19. Herman WH, Dungan KM, Wolffenbuttel BHR, et al. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1689–1694.
20. Selvin E, Rawlings AM, Bergenstal RM, Coresh J, Brancati FL. No racial differences in the association of glycated hemoglobin with kidney disease and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2013;36:2995–3001.
21. Selvin E. Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? A difference, to be a difference, must make a difference. *Diabetes Care* 2016;39:1462–1467.
22. Megia A, Naf S, Herranz L, et al. The use- “fulness of HbA1c in postpartum reclassification of gestational diabetes. *BJOG* 2012;119:891–894.
23. Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB. Role of glycated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions. *Diabetes Care* 2016;39:1299–1306.
24. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL. Association between iron deficiency and A1C levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* 2010;33:780–785.

25. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic implications of single-sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2018;169:156–164.
26. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014;311: 1778–1786.
27. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–2479.
28. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2013; 2615–2620.
29. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, et al.; TEDDY Study Group. Predictors of progression from the appearance of islet autoantibodies to early childhood diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care* 2015;38:808–813.
30. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, et al.; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2009;32:2269–2274.
31. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160–3167.
32. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665–1673.
33. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156–167.
34. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the Anglo-DanishDutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care* 2015;38: 1449–1455.
35. Kahn R, Alperin P, Eddy D, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010;375:1365–1374.
36. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. *JAMA* 2015;314:1021–1029.
37. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2017 [Internet]. Available from <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>. Accessed 20 September 2018.

38. Erickson SC, Le L, Zakharyan A, et al. New onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:474.
39. Tabaei BP, Burke R, Constance A, et al. Community-based screening for diabetes in Michigan. *Diabetes Care* 2003;26:668–670. Lalla E, Kunzel C, Burkett S, Cheng B, Lamster IB. Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting. *J Dent Res* 2011; 90:855–860.
40. Lalla E, Kunzel C, Burkett S, Cheng B, Lamster IB. Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting. *J Dent Res* 2011; 90:855–860.
41. Lalla E, Cheng B, Kunzel C, Burkett S, Lamster IB. Dental findings and identification of undiagnosed hyperglycemia. *J Dent Res* 2013;92:888– 89.
42. Herman WH, Taylor GW, Jacobson JJ, Burke R, Brown MB. Screening for prediabetes and type 2 diabetes in dental offices. *J Public Health Dent* 2015;75:175–182.
43. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005. *Diabetes Care* 2008;31:899–904.
44. Poltavskiy E, Kim DJ, Bang H. Comparison of screening scores for diabetes and prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;118:146–153.
45. McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA, et al. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy. *Diabetes Care* 2016;39:53–54.
46. Noctor E, Crowe C, Carmody LA, et al.; ATLANTIC-DIP investigators. Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Eur J Endocrinol* 2016;175:287–297.
47. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25: 1862–1868.
48. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002.

3. PATOFIZIOLOGIJA DIJABETESA TIPA 2

Milena Brkić

3.1. PATOFIZIOLOGIJA DIJABETESA TIPA 2 - KLINIČKE IMPLIKACIJE

DMT2 kao klinički entitet i hronična nezarazna bolest ima multifaktorijski patofiziološki mehanizam. Relativna važnost nedostataka u izlučivanju insulina ili perifernom djelovanju hormona u pojavi DMT2 bila je, i dalje će biti, razlog za diskusiju. Imajući u vidu blizak odnos između izlučivanja insulina i osjetljivosti na djelovanje hormona u komplikovanoj kontroli homeostaze glukoze, praktički je nemoguće odvojiti doprinos svakog od etiopatogeneze DMT2. Pored toga, moramo uzeti u obzir činjenicu da oba fenomena koegzistiraju i u različitom stepenu učestvuju u patofiziologiji bolesti i prema njezinoj evoluciji. Fenotipsku ekspresiju genetskih oštećenja koja se podudaraju sa promjenama u izlučivanju insulina i njegovom perifernom djelovanju modulišu različiti okolišni faktori.¹ (Slika 1-5). Insulinska rezistencija je uobičajena patogenetska odlika dijabetesa tipa 2 koja ima bitnu ulogu i u aterogenim procesima koji dovode do kardiovaskularnih komplikacija. Međutim, očito je da neuspjeh β -ćelije gušterače vodi konačnom razvoju bolesti i njezinoj kliničkoj prezentaciji. Disfunkcija β -ćelija od primarnog je značaja u postupnom nastanku hiperglikemije, koja se pojavljuje kada β -ćelije gušterače ne mogu više kompenzovati otpornost na djelovanje insulina.^{2,3} Njeni funkcionalni nedostaci ističu se abnormalnom pulsabilnošću bazalnog lučenja insulina i gubitkom otpuštanja insulina u prvoj fazi kao odgovor na izazov glukoze. Prisutne su višestruke sekretorne greške insulina, uključujući gubitak bazalne pulsibilnosti, nedostatak rane faze izlučivanja insulina nakon intravenske primjene glukoze, smanjenu bazalnu i stimuliranu koncentraciju insulina u plazmi, višak sekrecije prohormona i progresivno smanjenje vremena sa sekretornim insulinom. I studije na životinjama i na ljudima podržavaju kritičnu fiziološku ulogu prve faze izlučivanja insulina u održavanju homeostaze postobročne glukoze. Taj efekat je prvenstveno posredovan na nivou jetre, što omogućava brzu inhibiciju

proizvodnje endogene glukoze (EGP) i time ograničava porast glukoze u plazmi za vrijeme obroka.

Kod dijabetesa tipa 2, gubitak ranog porasta otpuštanja insulina prijeko je i prilično uobičajeno oštećenje koje igra patogenu ulogu u postobročnoj hiperglikemiji i ono koje može zahtijevati specifičnu terapijsku intervenciju. To postaje još očitije ako se uzme u obzir negativan uticaj prandijalnih skokova glukoze.⁴ Epidemiološki dokazi pokazuju da su nivoi glukoze u plazmi nakon dva sata snažno povezane sa ukupnim rizikom smrtnosti i uzrokom kardiovaskularne smrtnosti. Ako je glavni cilj terapije dijabetesa kontrola ekskurzije glukoze u postobročnoj prehrani, tada je regulacija apsorpcije glukoze iz crijeva i ulazak u cirkulaciju važan mehanizam koji treba uzeti u obzir.⁵ Značajno smanjenje mase β-ćelija vidljivo je u vrijeme postavljanja dijagnoze dijabetesa i za progresivno povećanje koncentracije glukoze, koja čini prirodni slijed u progresiji bolesti. Iako će genetska predispozicija vjerovatno uticati na oslabljenu sekreciju insulina, hronična izloženost hiperglikemiji i visokocirkulišućoj koncentraciji slobodnih masnih kiselina vjerovatno će doprinijeti i funkcionalnim nedostacima i nedostatu preživljavanja. Poremećaj u endokrinoj aktivnosti gušterače nije ograničen na insulin, budući da se često opaža istovremeni porast glukagona u plazmi, naglo i oslabljena supresija nakon testa oralnog opterećenja glukozom. Ova promjena postaje vidljiva nakon uzimanja miješanog obroka, kada glukagon u plazmi ostaje znatno viši kod bolesnika sa dijabetesom u korelaciji sa zdravim osobama.⁶ Disproporcionalne promjene koncentracije dva hormona gušterače u plazmi jasno su vidljive kad se razmotri molarni odnos insulin: glukagon. On utiče na stvaranje glukoze u jetri. Zbog smanjenja molarnog omjera inzulin:glukagon bazalna endogena koncentracija glukoze biće veća što uzrokuje hiperglikemiju na gladovanje, dok se hepatička glukoza neće efikasno suzbiti nakon uzimanja obroka, doprinoseći pretjeranom postprandijalnom porastu glukoze. Ispravljanje disfunkcije β i alfa-ćelija postaje, prema tome, atraktivan i racionalan terapijski pristup, posebno u svjetlu novih tretmana koji mogu direktno djelovati na ove patogene mehanizme nastanka dijabetesa tipa 2.^{7,8} GLP-1 posjeduje potencijalnu mogućnost djelovanja na beta-ćelije gušterače. Pobiljšava obrokom potaknuto otpuštanje insulina, koji je ovisan o glukozi (inkretinski efekat), stimuliše sve nivoe biosinteze insulina i, pored svega, poboljšava funkciju β-ćelija. Istraživanja na životinjama i in vitro su pokazala da GLP-1 štite β-ćelije potičući diferencijaciju i proliferaciju te

smanjujući apoptozu što rezultuje povećanom masom β -ćelija. Moguće je da GLP-1 suprimiše i sekreciju glukagona iz alfa-ćelija.

Receptori GLP-1 na alfa-ćelijama su se pokazali kao protivrječni te je glukagonostatski efekat GLP-1 zapravo indirektni efekat posredovan insulinom, cinkom ili GABA-om otpuštenom iz β -ćelija i/ili somatostatinom otpuštenim iz okolnih delta-ćelija.⁹

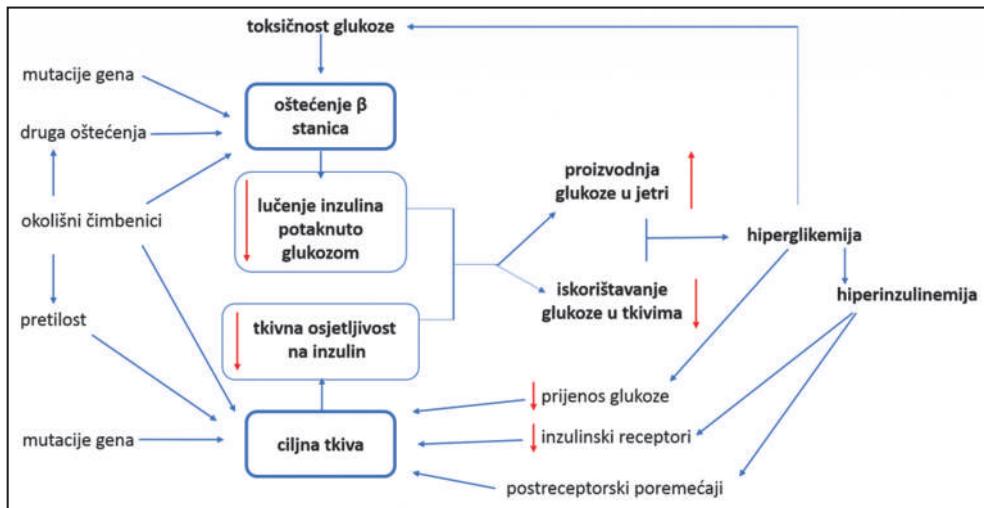
Postoje dokazi koji ukazuju na to da poremećaji u lučenju i/ili djelovanju inkretina nastaju sekundarno uslijed razvoja otpornosti na insulin, intolerancije glukoze i/ili povećanja tjelesne mase, a ne kao primarni uzročni faktor. U odvojenim studijama osjetljivost na insulin, tolerancija glukoze i indeks tjelesne mase su svi identifikovani kao nezavisni faktori koji su povezani sa smanjenjem GLP-1 sekrecije i slabljenjem inkretinskog efekta. Inkretinski efekat u studijama je prikazan kao smanjen u gojaznih ispitanika sa normalnom tolerancijom glukoze, ali je nejasno da li je to zbog smanjenog lučenja inkretina i/ili oštećenja mehanizma djelovanja. Nakon miješanog obroka i gutanja glukoze izlučivanje GLP-1, ali ne i GIP, je smanjeno u gojaznih osoba.¹⁰ Postoji obrnuto proporcionalna povezanost između tjelesne težine i GLP-1. Obrokom potaknuta količina GLP-1 je oštećena kod gojaznih ispitanika s normalnom tolerancijom glukoze ako je usporedimo s mršavim ispitanicima. Međutim, nije tolika usklađenost odnosa gojaznosti i sekrecije GIP. Većina studija nije pokazala nikakav uticaj promjene tjelesne težine ovisno o nivou GIP-a, iako je u manjem broju studija skromno smanjen, ali i povećan u osoba s povećanom tjelesnom težinom.

Pacijenti koji imaju normalnu toleranciju glukoze, a imaju potencijalno povećan rizik za razvoj šećerne bolesti, proučavani su kako bi se otkrilo da li je smanjena sekrecija inkretina i/ili je prisutna i prije nego što se ispolji dijabetes. Koncentracije inkretina su normalne u osoba koje su nedijabetičari, kod potomaka pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i kod rođaka koji su u prvom koljenu sa pacijentima koji boluju od dijabetesa,¹¹ dok je u jednojajčanih blizanaca kod kojih je jedan zahvaćen bolešcu, a drugi ne, smanjena koncentracija GLP-1 samo u oboljelog blizanca. U žena sa gestacijskim dijabetesom nađeni su smanjeni nivoi GLP-1, no one se vrate u normalu nakon rođenja i ponovnog uspostavljanja normalne tolerancije glukoze. Podaci su oprečni u korelaciji sa promjenama količine inkretina u osoba s poremećenom tolerancijom glukoze. Normalni odgovor GLP-1 zabilježen je u nekih osoba s poremećenom tolerancijom

glukoze, a oštećenje je identifikovano u drugih. Dalja analiza je dovela do zaključka da se redukcije uglavnom mogu objasniti razlikama u indexu tjelesne mase i/ili osjetljivosti na insulin.

Kod djelovanja inkretina u pacijenata tolerantnih na glukozu, insulinotropni učinak GLP-1 se smanjuje, a posljedica je oslabljen inkretinski efekat. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, inkretinski učinak se sasvim smanjuje, što rezultuje neodgovarajuće niskim odgovorom insulina na gutanje hranjivih materija. Nekoliko ranijih studija je pokazalo da smanjen inkretinski učinak može, barem djelimično, biti povezan s oslabljenom sekrecijom GLP-1 (izlučivanje GIP je utvrđeno da je uopšteno nepromijenjeno). Pogoršanje obrokom stimulisane količine GLP-1 zabilježeno je u nekim studijama kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Međutim, u drugim studijama takva pogoršanja nisu uočena. Naprotiv, sada je prepoznato da su neki sami antidiabetici mogli uticati na nivo inkretina. Različiti načini liječenja su prema tome i te kako bitni. U nekim istraživanjima, pacijenti su još na terapiji lijekovima, dok je u drugima terapija prekinuta i pacijenti su proučavani nakon perioda bez lijekova, ali nakon različitih vremenskih razmaka. Čini se da je opšti dogovor da su akcije inkretina oštećene kod šećerne bolesti tipa 2. Iako GLP-1 zadržava insulinotropski efekat u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2, njegova potentnost je smanjena. Nasuprot tome, akcije GIP su ozbiljno oslabljene,¹² s gotovo potpunim gubitkom pojačavanja druge faze insulinskog odgovora. GLP-1 imaju niz zaštitnih učinaka na beta-ćeliju, uključujući smanjenje apoptoze i promociju proliferacije beta-ćelija i neogenezu. Kako se te koristi gube kod dijabetesa „popravak“ inkretinskog učinka postao je važna meta liječenja. Tretmani koji održavaju beta-ćeliju mogu ponuditi trajnu kontrolu glikemije i potencijalno smanjiti mikro i makrovaskularne komplikacije, povezane s dijabetesom tipa 2. Međutim, malo je vjerovatno da je smanjen inkretinski efekat sam uzrok šećerne bolesti tipa 2. Umjesto toga, čini se da će se kasnije razviti rezistencija na insulin, tjelesna težina i/ili intolerancije glukoze, što može doprinijeti pogoršanju kontrole glikemije u osoba sa dijabetesom.

U skladu s tim zahtjevima, slične poteškoće inkretinskih akcija viđene su u osoba sa dijabetesom bez obzira na etiologiju ili fenotip.



Slika 1-7. Patogenetski procesi u šećernoj bolesti tipa 2

Slika preuzeta iz: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija, 6. izdanje. Zagreb, "Medicinska naklada", 2005

Suočavamo se sa entitetom sa heterogenim patofiziološkim komponentama. Bolest je određena još genetskim i popratnim komponentama (nezdrava prehrana, sjedeći način života, pušenje...). Njegovo nasljeđivanje očito je poligenetsko, što znači da moraju postojati različite genetske anomalije da bi se to moglo ostvariti. Dijabetogene genetske odrednice specifične za dijabetes, ali same po sebi nedovoljne da uzrokuju bolest (geni koji određuju nedostatke osjetljivosti na insulin i geni koji određuju nedostatke u izlučivanju insulina) i nespecifične za dijabetes, ali povezane s njim i same po sebi nedovoljne za proizvodnju bolesti (gojaznost, raspodjela masnog tkiva...).

Veliki postotak bolesnika s DMT2 je gojazno (80%), viscerálna gojaznost stvara rezistenciju na insulin kao takvu i genetski se kontroliše. Ipak, DMT2 se može dijagnostikovati i kod osoba koje nisu gojazne, naročito kod starijih. Ono što utiče na smanjenu osjetljivost tkiva na djelovanje insulina je način prehrane i života koji nerijetko dovodi do nastanka gojaznosti. Ulogu u razvoju bolesti imaju i adipokini (principalni citokini, rezistin) koje izlučuju masne ćelije (adipociti) i koji remete prenos signala sa insulinskog receptora. Rezultat je starenja stanovništva i „zapadnog“ načina života, s progresivnim porastom srednje tjelesne težine, zbog

prekomjernog unosa energije, smanjenih troškova energije i niskog nivoa tjelesne aktivnosti.

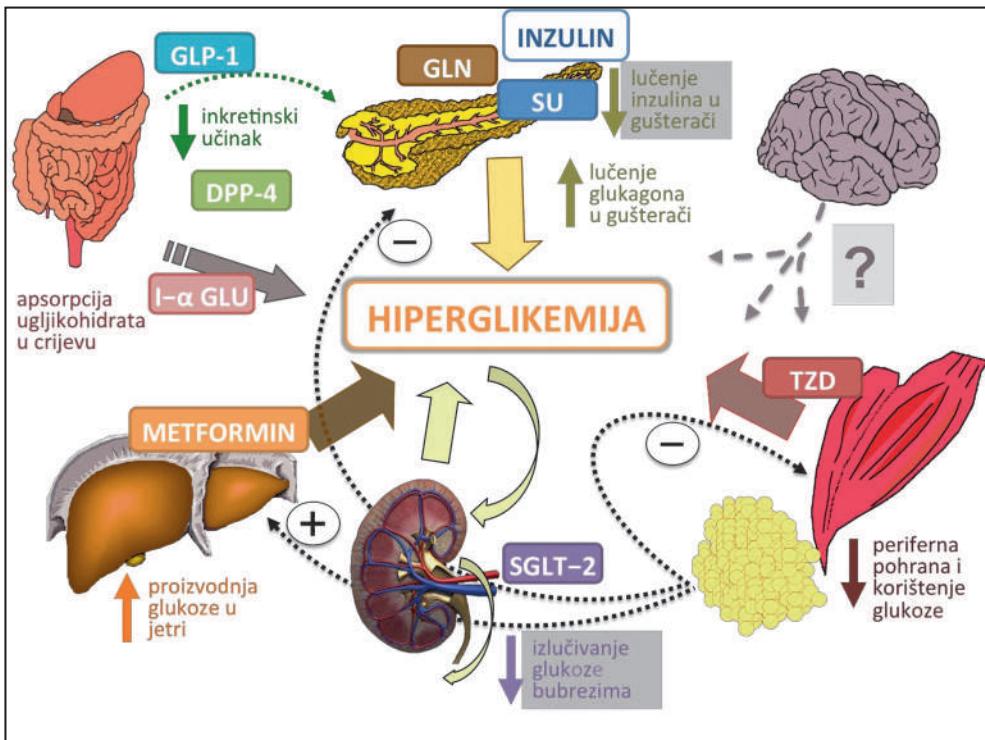
Promjene u patofiziološkom aspektu jetre je centralni faktor metaboličke bolesti. Proizvodnja glukoze u jetri je složena i kontrolisana posrednim mehanizmima; insulin reguliše lipolizu masnog tkiva, a slobodne masne kiseline zauzvrat regulišu proizvodnju glukoze u jetri. Adipocit je vjerovatno mjesto insulinske rezistencije u jetri. Takođe, bubrezi igraju ulogu u regulaciji proizvodnje glukoze; denervirani bubrezi ukidaju značaj unosa masti te mogu da uzrokuju insulinsku rezistenciju. Sama glukoza je važan regulator metabolizma jetre „djelotvornost glukoze“. Čišćenje insulina iz jetre je vrlo promjenljivo kod zdravih osoba i pod kontrolom je spoljne sredine. Dijeta sa visokom masnoćom smanjuje klirens za 30%. Pretpostavlja se da smanjeni klirens jetre insulina uzrokuje perifernu rezistenciju insulina i povećani rizik za pojavu DMT2. Rezultati studija implikuju da indirektni indeksi insulinske rezistencije, kao što je HOMA-IR, su vjerovatnije odraz oštećenog klirensa i sekrecije insulina nego osjetljivosti na insulin kod bolesnika sa DMT2. Niži klirens jetre insulina rezultovaće će perifernom hiperinsulinemijom što pogoršava insulinsku rezistenciju, vodeći neuspjehu β -ćelije i pojavi DMT2 kod pojedinaca u riziku.¹³

Bubrezi takođe imaju važnu ulogu u homeostazi glukoze kroz proces glukoneogeneze te korištenje i reapsorpciju glukoze pomoću suprenosnika natrijuma i glukoze 1 i 2 (engl. sodium-glucose cotransporter 1&2; SGLT-1, SGLT-2).^{14,15} SGLT-2 su smješteni u zavijenom segmentu proksimalnih tubula i odgovorni su za 90% reapsorpcije glukoze, dok su SGLT-1 smješteni u ravnom segmentu silaznog dijela proksimalnih tubula i odgovorni su za oko 10% reapsorpcije glukoze. Reapsorpcija glukoze se proporcionalno povećava dok se ne premaši bubrežni prag za glukozu koji iznosi oko 10 mmol/L. Pri koncentracijama glukoze u plazmi višim od navedenog praga dolazi do izlučivanja glukoze urinom, odnosno glukozurije.^{14,15} U osoba sa šećernom bolešću tipa 2 bubrežni prag za glukozu je povećan, čime se povećava i reapsorpcija glukoze u proksimalnim tubulama bubrega i time doprinosi trajno povišenim koncentracijama glukoze u plazmi.^{16,17} Ova pojava je posljedica povećane ekspresije SGLT proteina na membranama bubrežnih tubula koja se javlja u osoba sa šećernom bolešću tipa 2.^{16,17} Najnovija grupa oralnih hipoglikemika su tzv. SGLT-2 inhibitori, lijekovi koji inhibiraju SGLT-2 suprenosnike i time snižavaju bubrežni prag za glukozu, povećavajući izlučivanje glukoze urinom.

MODY dijabetes (dijabetes sa zrelim početkom) je monogenetski oblik dijabetesa karakterisan autosomno dominantnim nasljeđivanjem koji se pojavljuje rano i povezan je sa oštećenjem β -ćelija koje ograničavaju lučenje insulina. MODY dijabetes utiče na približno 5% ukupnog broja bolesnika sa dijabetesom. Entitet je heterogen sa genetskog, metaboličkog i kliničkog stajališta i učestalost hroničnih komplikacija povezanih sa dijabetesom MODY u nekim slučajevima je sličan onome uočenom kod bolesnika sa DM1 i DM2. Do danas je opisano pet vrsta MODY dijabetesa (samo tri su uključena u klasifikaciju ADA 1997) povezana sa mutacijama na različitim lokacijama hromozoma: u genu kodiranom enzimu glikozidaze (MODY 2), nuklearni hepatički faktor 1 α (MODY 3), nuklearni hepatički faktor 4 α (MODY 1), nuklearni hepatički faktor 1 β (MODY 5) i faktor promocije insulina 1 (MODY 4).^{18,19}

Bolje razumijevanje patofiziologije dijabetesa tipa 2 otkriva i druge etiološke mehanizme izvan klasične trijade, koju sada nazivaju zloglasni oktet. Pored beta-ćelija, jetre i mišića, ostali patogeni mehanizmi uključuju insulinsku rezistenciju adipocita (povećana lipoliza), smanjenu sekreciju/osjetljivost inkretina (gastrointestinalni), pojačanu sekreciju glukagona (alfa-ćelija), pojačanu reapsorpciju glukoze (bubreg) i insulinska rezistencija centralnog nervnog sistema koja je posljedica disfunkcije neurotransmitera (mozak).

Trenutno se u tretmanu šećerne bolesti tipa 2 akcenat stavlja na kontrolu glukoze njenim snižavanjem u krvi (na post i poslije prandiranja) i hemoglobina A (1c). Međutim, cilj terapije trebalo bi da bude odgođeno napredovanje bolesti i eventualni neuspjeh liječenja. Liječenje treba usmjeriti na poznate patogene poremećaje bolesti (tj. smanjiti pogoršanje funkcije beta-ćelija i poboljšati osjetljivost na insulin). Posljednjih godina strategije liječenja usredotočene su na razvoj novih terapijskih opcija koje utiču na mnoge nedostatke koji doprinose dijabetesu tipa 2 i koji pružaju trajnu kontrolu glukoze putem stagnacije napredovanja bolesti. Optimalni nadzor nad progresijom bolesti trebao bi uključivati rano započinjanje terapije primjenom više lijekova sa različitim mehanizmima djelovanja, u kombinaciji (Slika 1-6).



Slika 1-8. Shematski prikaz patofizioloških poremećaja u šećernoj bolesti tipa 2 i djelovanja pojedinih vrsta lijekova (farmakoterapijskih grupa)

Slika preuzeta iz: Rahelić D. i sar. Croatian guidelines for the pharmacotherapy of type 2 diabetes. Lijec Vjesn. 2016; 138(1-2):1-21.

3.2. CILJNE VRIJEDNOSTI PARAMETARA GLIKOREGULACIJE /NIVOA GLIKEMIJE I HBA1C/

Dvije primarne tehnike dostupne su zdravstvenim radnicima za procjenu kontrole glikemije:

- Samostalno praćenje glukoze u krvi (SMBG)
- HbA1c

Kontinuirano praćenje glukoze (CGM) ili intersticijska glukoza mogu imati važnu ulogu u procjeni efikasnosti i sigurnosti liječenja kod odabralih pacijenata.

Rezultati SMBG-a mogu biti korisni za donošenje odluka o liječenju i/ili samopomoći pacijentu, za osobe koje koriste manji broj injekcija insulina (B) ili neinsulinsku terapiju (D)

Kada se preporuči SMBG, treba osigurati da pacijenti dobiju kontinuirana uputstva i redovnu procjenu SMBG tehnike i SMBG rezultata i njihovu sposobnost da koriste SMBG podatke za prilagođavanje terapije.²⁰

Većina pacijenata sa više doza insulina ili terapijom insulinske pumpe treba da rade SMBG:

- prije obroka i užine
- u toku spavanja
- prije fizičke aktivnosti
- kada se sumnja na hipoglikemiju
- nakon hipoglikemije dok se ne postigne normoglikemija
- prije kritičnih zadataka kao što je vožnja
- povremeno postprandijalno

Kada se pravilno koristi, CGM u kombinaciji sa intenzivnim insulinskim režimima je korisno sredstvo za sniženje HbA1c kod izabranih odraslih osoba (starosne dobi ≥ 25 godina) sa dijabetesom tipa 1. CGM može biti dodatni alat za SMBG kod osoba koje ne prepoznaju hipoglikemije i/ili sa čestim hipoglikemijskim epizodama.

S obzirom na varijabilno pridržavanje CGM-a, potrebno je procijeniti individualnu spremnost oboljelog za kontinuiranu upotrebu CGM-a prije preporučivanja istog. Kod preporuke CGM-a neophodna je detaljna edukacija o dijabetesu, obuka i podrška za optimalnu implementaciju CGM-a i kontinuiranu upotrebu.²⁰

Faktore koje treba uzeti u obzir pri izboru ciljnih vrijednosti regulacije glikemije za određenog pacijenta su: rizik od hipoglikemije i drugih neželjenih dejstava lijeka, dužina trajanja bolesti, očekivanje dužine života, razvijene kardiovaskularne komplikacije, komorbiditeti, stav pacijenta i očekivanje od tretmana, psihičko, socijalno i fizičko stanje pacijenta, resursi i podrška zdravstvenog sistema.²¹

Preporuka

U terapiji svakog pacijenta sa dijabetesom neophodno je definisati individualne ciljne vrijednosti glikemije i HbA1c.²²

Tabela 1-4. Ciljne vrijednosti parametara glikoregulacije

Parametar	Vrijednost
HbA1c %	< 7
Samokontrola glikemije (mmol/l)	
Preprandijalno	4,4 do 7
Postprandijalno	< 9

U većine pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, uporedo sa prisustvom poremećaja glikoregulacije, postoje i poremećaji metabolizma lipoproteina i povišen arterijski pritisak koji, s druge strane, predstavljaju snažne faktore rizika za razvoj kasnih, posebno makroangiopatskih komplikacija.

Zbog toga je u savremenoj terapiji tipa 2 dijabetesa u većine pacijenata neophodno sprovesti sveobuhvatni pristup u kome se istovremeno koriguju ne samo poremećaji glikoregulacije, nego i poremećaji metabolizma lipoproteina i povišen arterijski pritisak.

U tom smislu i ciljne vrijednosti glikemije, HbA1c i nivoa lipoproteina se definišu prema nivou vaskularnog rizika kojem odgovaraju.

U pristupu terapiji tipa 2 dijabetesa takođe treba da se pridržava opšteprihvaćenih ciljnih vrijednosti parametara glikemije, HbA1c, nivoa lipoproteina i arterijskog pritiska koji su definisani na osnovu rezultata odgovarajućih velikih studija, a zatim, u individualnim uslovima pratiti mogućnost postizanja ovih ciljeva.

Samokontrola glikemija (mmol/L) preprandijalno i postprandijalno preporučuje se:

- u pacijenata samo na nemedikamentnoj terapiji kontrolisati dnevni profil glikemija (prije i 1,5-2h poslije glavnog obroka, prije spavanja i u 03h) jednom u dva mjeseca, a međuvremenu kontrolisati nivo glikemije natašte i postprandijalno najmanje još jednom mjesечно;

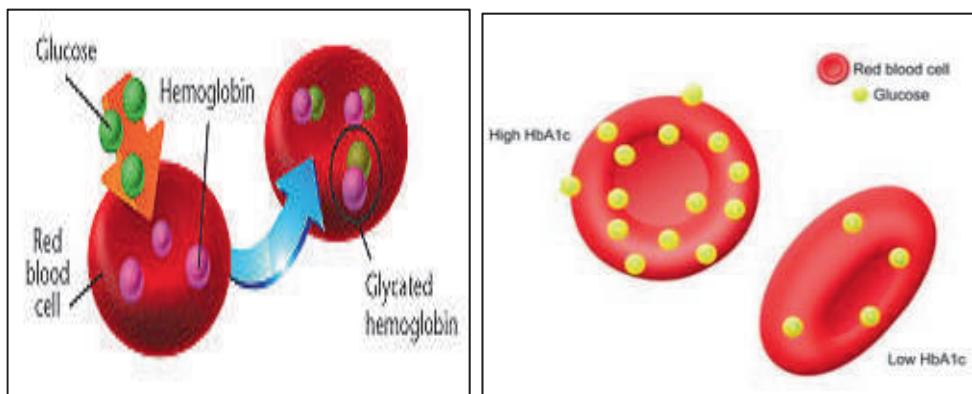
- u pacijenata na medikamentnoj terapiji oralnim agensima kontrolisati dnevni profil glikemija jednom mjesecno, a u međuvremenu kontrolisati nivo glikemije natašte najmanje i postprandijalno još jednom nedjeljno;
- u pacijenata na medikamentnoj terapiji insulinom ili kombinovanoj terapiji oralni agensi+ insulin kontrolisati dnevni profil glikemija jednom nedjeljno, a međuvremenu kontrolisati nivo glikemije natašte i postprandijalno najmanje još jednom nedjeljno;
- kontrola glikozurije se može primijeniti bez kontrole glikemije 1-7 puta nedjeljno postprandijalno ukoliko su rezultati konstantno negativni, a postignute su prethodno ciljne vrijednosti glikemija;
- kontrolisati nivo glikemije više puta dnevno tokom bolesti, izmjene načina života ili u slučaju neprepoznavanja hipoglikemija;
- u pacijenata na medikamentnoj terapiji insulinom ili kombinovanoj terapiji oralni agensi + insulin kontrolisati posebno nivo glikemije noću (02-04h) ako se sumnja na neprepoznavanje hipoglikemija u toku noći; neophodna je češća kontrola glikemije kada postoje varijacije u načinu ishrane ili fizičke aktivnosti;
- neophodna je posebna oprema za samokontrolu glikemija osobe sa oštećenim vidom;
- u pacijenata samo na nemedikamentnoj terapiji ili na medikamentnoj terapiji oralnim agensima kontrolisati nivo HbA1c na 2-6 mjeseci, a u pacijenata na medikamentnoj terapiji insulinom ili kombinovanoj terapiji oralni agensi+insulin na 2-4 mjeseca;
- analizirati postojanje hipoglikemijskih epizoda u slučaju normalnih ili niskih nivoa HbA1c;
- analizirati lipidni profil (ukupni holesterol, LDL i HDL holesterol, trigliceride) na 2-6 mjeseci ukoliko nisu postignute željene vrijednosti, u suprotnom godišnje;
- analizirati arterijski pritisak na svakom kontrolnom pregledu sve dok vrijednosti ne budu ispod ciljnih vrijednosti;
- analizirati individualnu povezanost postizanja ciljnih terapijskih vrijednosti glikemije, HbA1c, lipoproteina i arterijskog pritiska i promjene kvaliteta života u cilju njihovog usklađivanja.²³

Tabela 1-5. Edukacija za samokontrolu glikemije kod pacijenata sa dijabetesom

Edukovati pacijenta o povezanosti samokontrole i korigovanja terapije
Obezbijediti odgovarajuću obuku
Edukovati pacijenta o redovnom sprovođenju samokontrole
Edukovati pacijenta o vanrednoj samokontroli u slučajevima promjene terapije, prateće bolesti, promjene načina života ili kod neprepoznavanja hipoglikemije
Procijeniti sposobnosti pacijenta za sprovođenje samokontrole rutinski tokom svake kontrole
Kontrola aparata jednom godišnje ili ako postoji problem u sprovođenju samokontrole
Evaluacija realnosti rezultata samokontrole
Ispitivanjem tehnike samokontrole glikemija upoređivanjem sa odgovarajućim rezultatima iz laboratorija na kontrolama i analizom rezultata u kontekstu nivoa HbA1c
Pregled kvaliteta dnevnika samokontrole

HbA1c već je više od desetljeća standardni test koji se koristi kod osoba sa dijagnozom dijabetesa radi praćenja bolesti i za procjenu efikasnosti terapije. Takođe, koristi se i kao pomoć kod otkrivanja i postavljanja dijagnoze dijabetesa i poremećaja tolerancije glukoze. Parametar se određuje u uzorku krvi. Analiza glikoziliranog hemoglobina A1C se sprovodi u bilo kojoj laboratoriji, najčešće iz venske krvi. Nije potrebna priprema prije odlaska u laboratoriju. HbA1c služi za procjenu prosječnog nivoa glukoze u krvi tokom protekla 2-3 mjeseca. Hemoglobin je protein koji se nalazi u eritrocitima. Njegova uloga u organizmu je da vezuje kiseonik i transportuje ga kroz organizam. Glukozna, koja se normalno nalazi u krvi, može spontano da se vezuje za hemoglobin. Tako nastaje glikohemoglobin, tj. HbA1c. Što je veća koncentracija glukoze u krvi, veća je i koncentracija HbA1c. S obzirom na to da nivo HbA1c odražava neenzimsku glikozilaciju hemoglobina, promjena nivoa ove frakcije se posmatra u kontekstu života eritrocita. Kako je životni ciklus eritrocita 120 dana, a glikozilacija hemoglobina nije linearni proces, već se najveći dio odvija tek u drugoj polovini životnog vijeka eritocita, ne postoji racionalna osnova da se nivo HbA1c analizira u intervalu kraćem od 60 dana, a smatra se da je ovaj parametar mjera prosječnog nivoa glikemije u periodu od osam do 12 nedjelja.^{24,25} U toku posljednje dvije decenije, na osnovu rezultata velikih studija široko je prihvaćen stav da je neophodno postići i održavati striktnu metaboličku kontrolu koncentracije glukoze da bi se moglo uticati na prevenciju hroničnih komplikacija dijabetesa.

Zbog toga savremeni pristup terapiji obuhvata određivanje glikemije prije i 2h poslije glavnih obroka (najčešće u vidu dnevnog profila glikemija), a poseban značaj ima i određivanje glikoliziranog hemoglobina (HbA1c), tj. frakcije hemoglobina koja se neenzimski glikolizira, čija koncentracija odražava tendenciju promjena vrijednosti glikemije u dužem vremenskom periodu.



Slika 1-9. Hemoglobin A1c

Slika 1-10. Povećane i snižene vrijednosti HbA1c

Slike preuzete sa stranice: <https://www.google.com/www.researchgate.net.Glycated-Hemoglobin-HbA1c-Formation-The-American-Diabetes-Association-a>

Mjerenje glikoziliranog hemoglobina preporučuje se:

- pri prvom pregledu novootkrivenih osoba sa šećernom bolešću (tokom dijagnostičkog postupka)
- tri do četiri puta godišnje (praćenje uspjeha liječenja dijabetesa melitusa)
- svaka dva mjeseca (trudnice s dijabetesom i gestacijski dijabetes)

Nivo HbA1c ne zavisi samo od koncentracije glukoze u krvi, već i od životnog vijeka eritrocita. Rezultati će biti lažno niski ako je životni vijek eritrocita skraćen. Na rezultat utiču i prisustvo varijanti: hemoglobin, anemija, krvarenje, transfuzije.

U trudnoći su rezultati za HbA1c niži za 0,5% zbog hemodilucije i drugih faktora. Stanje ukupnog zdravlja osobe sa dijabetesom značajno utiče na vrijednosti HbA1c bez obzira na to da li redovno uzima terapiju i vodi računa o ishrani i fizičkoj akтивnosti.

Nivo glukoze u krvi mijenja se iz sata u sat i iz dana u dan. Kod osoba sa dijabetesom nivo glukoze u krvi može da poraste više nego obično poslije jela,

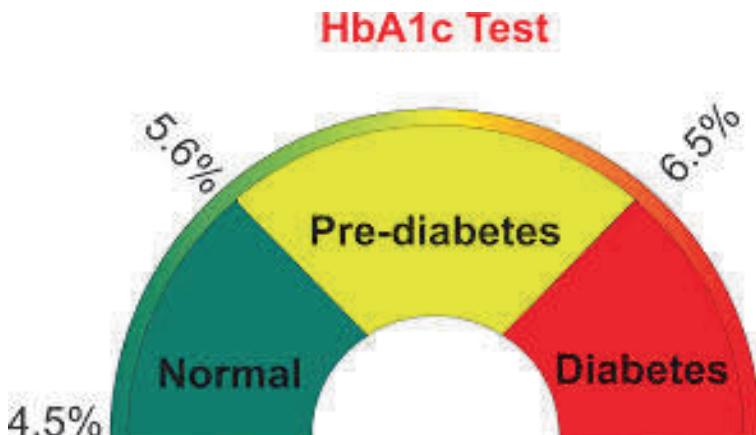
posebno poslije slatkiša ili da padne poslije fizičke aktivnosti, pa ga je teško držati pod kontrolom. Redovno praćenje nivoa glukoze u krvi najbolji je vodič za ljekara i pacijenta za njeno dovođenje u poželjne okvire.²⁴⁻²⁷

Stoga, izbjegavanje signifikativnih dnevних varijabilnosti ŠUK-a i ozbiljnih hipoglikemija, postizanja „time in range“ veoma je značajno u sprečavanju razvoja i napredovanja komplikacija.

Nivo HbA1c je u direktnoj vezi sa rizikom za razvoj svih komplikacija dijabetesa.

Smanjenje vrijednosti HbA1c za 1% dovodi do:

- smanjenja rizika od nastanka svih komplikacija za 21%
- smanjenja rizika od smrtnog ishoda izazvanog dijabetesom za čak 21%
- pada rizika od nastanka infarkta srca za 14%
- smanjenja učestalosti mikrovaskularnih komplikacija (neuropatije, otkazivanja rada bubrega i oštećenja vida) za čak 37%.²³



Slika 1-11. Vrijednosti HbA1C testa

Preuzeto sa stranice: <https://www.docturnal.com/wp-content/uploads/2018/03/Hba1c-test/>

Zajedničke smjernice ADA i EASD-a takođe preporučuju snižavanje HbA1c do 7,0% u većine oboljelih kako bi se smanjila učestalost mikrovaskularnih komplikacija.^{28,29}

To se može postići održavanjem prosječne koncentracije glukoze u plazmi u vrijednostima od približno 8,3-8,9 mmol/L, odnosno u idealnim uslovima ciljna

koncentracija glukoze u plazmi natašte i predprandijalno treba da bude od 3,9-7,2 mmol/L, a postprandijalno do 7,8 mmol/L (28-30). Analize rezultata velikih kliničkih studija pokazale su da osobe sa početnim vrijednostima HbA1c nižim od 8% i bez kardiovaskularnih bolesti u anamnezi mogu ostvariti navedenu kliničku korist.^{31,32}

Stoga i smjernice vodećih stručnih društava izdvajaju navedenu grupu osoba sa šećernom bolesću kao onu kod koje će intenzivirani pristup u liječenju sa strožim ciljevima regulacije glikemije donijeti najviše koristi.^{28,29,33,34} Nasuprot tome, u osoba s dužim trajanjem bolesti, kao i onih starije životne dobi s prisutnim komorbiditetima, nije moguće ostvariti prednosti intenzivne regulacije glikemije.^{33,35} 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.^{36,37} Potencijalna korist od smanjenja rizika hipoglikemije je višestruka.

Zbog varijabilnosti u mjerenu, kliničari bi trebalo da procijene kada koriste HbA1C kao jedini osnov za procjenu glikemiskske kontrole. Navedeni parameter može dati iskrivljene rezultate kod ljudi s određenim genetskim osobinama koje mijenjaju molekule u njihovim crvenim krvnim ćelijama. Zdravstveni radnici moraju biti svjesni tih ograničenja, koristiti ispravan tip HbA1C testa i razmotriti alternativne dijagnostičke testove (test glukoze u plazmi ili oralni test tolerancije na glukozu) ako postoji neslaganje između HbA1C i nivoa glukoze u krvi.

Preporuke za ciljeve HbA1C:

- Za mnoge odrasle osobe koje nisu trudne, razuman cilj je A1C od <7,0%.
- Predložiti strože ciljeve A1C-a, kao što je <6,5%, za odabrane pojedince ako se cilj može postići bez značajnih hipoglikemija ili drugih štetnih efekata.
- Manje strogi ciljevi A1C, poput <8,0%, mogu biti prikladni za pacijente sa istorijom teške hipoglikemije, ograničenim životnim vijekom ili drugim stanjima koja mogu otežati postizanje cilja.
- Može se preporučiti čak niže ciljeve Hb A1C od opšteg cilja 6,5-7,0% za neke pacijente (ako se to može postići bez značajnih hipoglikemija ili drugih štetnih učinaka). Ovo uključuje bolesnike koji imaju kratko

trajanje dijabetesa (npr. gestacijski dijabetes), dug životni vijek i bez značajnih kardiovaskularnih bolesti.

- Manje stroži ciljevi HbA1C od opšteg cilja 7,5-8,0% mogu biti prikladni i za pacijente sa istorijom teške hipoglikemije, ograničenim životnim vijekom, uznapredovalim mikrovaskularnim ili makrovaskularnim komplikacijama, kao i za one osobe sa dugogodišnjim dijabetesom koje nisu u stanju dosljedno postići opšti cilj <7,0%.³⁸

Pri odabiru najpovoljnijeg pristupa nužno je dobro procijeniti prednosti pojedinog pristupa regulacije glikemije i sve potencijalne rizike uzimajući u obzir negativne uticaje lijekova za lijeчењe šećerne bolesti, naročito rizik od hipoglikemije.³⁹⁻⁴¹ Potencijalna korist smanjenja rizika od hipoglikemije je višestruka. Ozbiljna, teška hipoglikemija sama po sebi je povezana sa većim morbiditetom i mortalitetom. Ona predstavlja prepreku postizanju optimalne kontrole glikemije te zato može smanjiti odbrambene mehanizme vaskularnih komplikacija koje dobra kontrola glikemije omogućava.⁴² Hipoglikemija i strah od nje znatno utiče na zdravlje oboljelih; hipoglikemija narušava kognitivne funkcije i važan je faktor u nastanku demencije u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.^{43,44}

HbA1c i kardiovaskularni ishodi

Iako je uticaj uspješne regulacije glikemije na kardiovaskularne komplikacije i dalje neizvjestan, vjeruje se da određena korist postoji, ali da je ona vjerovatno posljedica dugotrajne poboljšane kontrole. Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti kod osoba sa šećernom bolešću.⁴⁵ 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.⁴⁵⁻⁴⁷ Patofiziološki mehanizmi odgovorni za kardiovaskularne promjene u osoba sa dijabetesom su složeni. Oni uključuju insulinsku rezistenciju, hiperinsulinemiju, hiperglikemiju, povišenu koncentraciju slobodnih masnih kiselina, dislipidemiju i često prisutnu arterijsku hipertenziju. Metabolički poremećaji dovode do endotelne disfunkcije, vazokonstrikcije, upalne reakcije i protrombotičkog stanja te, konačno, do ateroskleroze i njenih kliničkih manifestacija.⁴⁸ U trenutku postavljanja dijagnoze dijabetesa tipa 2 često je u oboljelih već prisutna i kardiovaskularna bolest. Podaci upućuju na to da se ona razvije u više od 60% oboljelih.⁴⁸ Stoga, procjeni kardiovaskularnog rizika kod osoba kod kojih su primijećene granične vrijednosti glikemije treba dati veći prioritet, odnosno kod

osoba sa prisutnom kardiovaskularnom bolešću treba dodatno razmotriti granične vrijednosti glikemije kao kriterijum za postavljanje dijagnoze.⁴⁸ Procjena kardiovaskularnog rizika važna je i prilikom izbora postavljanja ciljnih vrijednosti parametara glikoregulacije i lijekova za liječenje šećerne bolesti. Nuspojave lijekova (naročito hipoglikemija i porast tjelesne mase) klinički su važne za oboljelu osobu, jer mogu dodatno povećati kardiovaskularni rizik.⁴⁸

Gornja granica procijenjenog omjera rizika od kardiovaskularnih događaja mora biti manja od 1,3 (engl. hazard ratio – HR) u 95% intervalu pouzdanosti.⁴⁹

Metaanaliza triju glavnih studija - ACCORD, ADVANCE) i VADT - sugerisu da u T2DM, smanjenje HbA1c od ~1 je povezano sa 15% relativnog smanjenja rizika od nefatalnog MI, bez povoljnih učinaka na moždani udar, CV ili smrtnost od svih uzroka¹²¹ ili hospitalizaciju za HF.⁵⁰ Intenzivna kontrola glukoze bila je korisna za KV događaje u bolesnika s kratkim trajanjem DM-a, nižim HbA1c na početnom nivou i bez KVD.⁵¹ Pored toga, studija o suzbijanju i komplikaciji dijabetesa/epidemiologija dijabetesnih intervencija i komplikacija (DCCT / EDIC) (T1DM), Prospektivna studija dijabetesa u Velikoj Britaniji (UKPDS) i VADT (T2DM) pokazala su da je potrebno dugo praćenje (≤ 20 godina) kako bi se pokazao povoljan efekat na makrovaskularne komplikacije, a rana kontrola glikemije povezana je s dugoročnim koristima od CV-a (naslijedeni efekat). Cilj HbA1c od $<7\%$ (<53 mmol/mol) smanjuje mikrovaskularne komplikacije, dok su dokazi za HbA1c cilj za smanjenje makrovaskularnog rizika manje uvjerljivi. Međutim, ciljeve HbA1c treba individualizovati, sa strožim ciljevima [6,0–6,5% (42–48 mmol/mol)] kod mlađih bolesnika sa kratkim trajanjem DM-a i bez dokaza o KVB, ako se postignu bez značajne hipoglikemije.

LITERATURA

1. De Fronzo RA..Pathogenesis of type 2 Diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes..Diabetes Reviews, 5 (1997), pp. 177-269.
2. Porte D Jr, Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG, Figlewicz DP, Schwartz MW..Obesity, diabetes, and the central nervous system..Diabetologia, 41 (1998), pp. 863-81.
3. Costa A, Conget I.Prediabetes tipo II: de la susceptibilidad genética a la diabetes mellitus no-insulinodependiente. Detección y posibilidades de intervención terapéutica..Endocrinología, 43 (1996), pp. 73-5.
4. R L Hazelwood. Pancreatic Hormones, insulin/glucagon Molar Ratios, and Somatostatin as Determinants of Avian Carbohydrate Metabolism. J Exp Zool.1984 Dec;232(3):647-52.
5. Stefano Del Prato, Antonio Tiengo. The importance of first-phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. iabetes/Metabolism Research & Reviews, 2001.17(3):164-74.
6. S. Del Prato, P. Marchetti Beta- and Alpha-Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes. Horm Metab Res 2004; 36(11/12): 775-781.
7. Matsuda M, Defronzo R A, Glass L, Consoli A, Giordano M, Bressler P, Delprato S. Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. Metabolism. 2002; 51 1111-1119.
8. Groop L C,Bonadonna R C,DelPrato S,Ratheiser K,Zyck K,Ferrannini E,DeFronzo R A. Glucose and free-fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes: evidence for multiple insulin resistance. J Clin Invest. 1989; 84 205-213.
9. Deacon CF, Ahren B.Physiology of incretins in helath and disease. Rev Diabet Stud. 2011.8(3):293-306.
10. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, Deacon CF, Ahren B. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. J Clin Endocrinol Metab 2010. 95:872–878.
11. Nauck MA, El-Ouaghildi A, Gabrys B, Hücker K, Holst JJ, Deacon CF, Gallwitz B, Schmidt WE, Meier JJ. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. Regul Pept 2004.122:209–217.
12. Hojberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, Knop FK, Bache M, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S (2009) Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 52:199–207.
13. Richard N. at.al. Bergman, FrancescaPiccinini, MorvaridKabir, MarilynAder. Novel aspects of the role of the liver in carbohydrate metabolism. 2019 Vol.99, Pages 119-125.

14. Hummel CS, Lu C, Loo DD, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;300(1):C14–C21.
15. Wright EM. Renal Na (+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;280(1):F10–F18.
16. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 2005;54(12):3427–3434.
17. 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.
18. X. Phenotype-Genotype relationships in Maturity-Onset Diabetes of the young. Pag.16-35. En: Matschinsky FM, Magnuson MA, editors. *Molecular Pathogenesis of MODYs.* Karger, 2000; p. 16-35.
19. X.Costa A, Bescós M, Velho G, Chevre J, Vidal J, Sesmilo G, et al..Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families..*Eur J Endocrinol.* 142 (2000), pp. 380-6.
20. Swiglo BA i sur. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the gading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):666–73.
21. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Jan;38(1):140-9. doi: 10.2337/dc14-2441.
22. 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.
23. Diabetes Mellitus. Nacionalni vodič kliničke prakse – Nacionalni komitet za izradu vodiča u kliničke prakse u Srbiji – radna grupa za dijabetes, 2012.
24. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003 Jan;26:S106-S108.
25. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al: Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008 Aug;31:1473-1478.
26. National Academy of Clinical Biochemistry. Hb A1c. In Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus [Online]; Edited by DB Sacks. 2011; Chapter 9, pp 25-30.
27. Bry L, Chen PC, Sacks DB: Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001;47(2):153–163.
28. Inzucchi SE, Bergen stal 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.
- 29. Inzucchi SE, Bergen stal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58 (3):429–42.
 - 30. IDF Clinical Guidel ines Task Force, Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2012. Dostupno na: www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf
 - 31. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al.. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
 - 32. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009;58:2642–8.
 - 33. 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.
 - 34. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A et al.. Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract* 2009;63:1421–5.
 - 35. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* 2011;305:1350–1.
 - 36. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
 - 37. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52: 2288–2298. Erratum 52:2470.
 - 38. American Diabetes Association. Glycemic targets. In Standards of Medical Care in Diabetesd 2017. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1) S1-S2.
 - 39. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
 - 40. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
 - 41. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52: 2288–2298. Erratum 52:2470.
 - 42. Rydén L, Gant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, 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.
43. 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.
 44. 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.
 45. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6. izd. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Dostupno na: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
 46. 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):3.
 47. Haffner SJ, Cassells H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;115(Suppl 8A):6S–11S.
 48. 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>.
 49. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008;299:2543–9.
 50. Control GroupTurnbull FM, AbrairaC, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
 51. Laiteerapong N, Ham SA, GaoY, Moffet HH, LiuJY, Huang ES, Karter AJ. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42:416–426.

DRUGO POGLAVLJE

SMJERNICE ZA DIJABETES, PREDIJABETES I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

1. NOVOSTI U SMJERNICAMA ZA DIJABETES, PREDIJABETES I	
KARDIOVASKULARNE BOLESTI	65
1.1. Promjene ciljnih vrijednosti krvnog pritiska i lipida, antidiabetesne i antitrombotske terapije.....	65
1.2. Nove preporuke za procjenu KV rizika i prevenciju KVB	66
1.2.1. Kategorije kardiovaskularnog rizika kod osoba sa dijabetesom	68
1.3. Prevencija kardiovaskularnih oboljenja kod osoba sa dijabetesom i predijabetesom	68
1.3.1. Preporuke za promjenu načina života kod osoba sa dijabetesom i predijabetesom	68
1.3.2. Preporuke za kontrolu glikemije kod osoba sa dijabetesom	69
1.3.3. Preporuke za upravljanje krvnim pritiskom kod osoba sa dijabetesom i predijabetesom	69
1.3.4. Preporuke za liječenje dislipidemije kod osoba sa dijabetesom	70
1.3.5. Preporuke za upotrebu antitrombocitne terapije u primarnoj prevenciji kod osoba sa dijabetesom	71
1.4. Ciljevi liječenja faktora rizika kod osoba sa dijabetesom	72
Literatura:	73

1. NOVOSTI U SMJERNICAMA ZA DIJABETES, PREDIJABETES I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Snježana Popović-Pejičić

Smjernice za dijabetes, predijabetes i kardiovaskularne bolesti su objavili 2019. godine eksperti Evropskog udruženja kardiologa (ESC) i Evropskog udruženja za proučavanje dijabetesa (EASD). U ovim smjernicama su navedene brojne izmjene i usavršeni dijagnostički kriterijumi u odnosu na prethodne smjernice iz 2013. godine.¹ Najznačajniji dijelovi ovih smjernica su prikazani u nastavku teksta.

1.1. PROMJENE CILJNIH VRIJEDNOSTI KRVNOG PRITiska I LIPIDA, ANTIDIJABETESNE I ANTITROMBOTSKE TERAPIJE

2013	2019
Ciljne vrijednosti krvnog pritiska (BP)	
BP cilj <140/85 mmHg za sve	Preporučuju se individualizovani ciljevi BP. Sistolni BP ciljati na 130 mmHg i, ako se dobro podnosi, <130 mmHg, ali ne <120 mmHg. U starijih osoba (> 65 godina) ciljati SBP na raspon od 130 - 139 mmHg Dijastolni BP ciljati do <80 mmHg, ali ne <70 mmHg.
	SBP u toku liječenja do <130 mmHg treba uzeti u obzir kod pacijenata s visokim rizikom od cerebrovaskularnih događaja ili dijabetesne bolesti bubrega ¹
Ciljne vrijednosti lipida	
U DM sa visokim KV rizikom cilj LDL-C od <2,5 mmol/L (<100 mg/dL)	Kod osoba sa DMT2 sa umjerenim kardiovaskularnim rizikom (KV) preporučuje se LDL-C cilj <2,5 mmol / L (<100 mg / dL). Kod osoba sa DMT2 sa visokim KV rizikom, preporučuje se cilj LDL-C <1,8 mmol / L (<70 mg/dL)
U DM sa vrlo visokim KV rizikom cilj LDL-C od <1,8 mmol/L (<70 mg / dL)	Kod osoba sa DMT2 sa vrlo visokim KV rizikom, preporučuje se ciljni LDL-C od <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) ¹
Antitrombotska terapija	

Aspirin za primarnu prevenciju ne preporučuje se kod osoba sa dijabetesom sa malim rizikom od KVb

Aspirin (75 - 100 mg/dan) za primarnu prevenciju može se uzeti u obzir kod osoba sa dijabetesom sa vrlo visokim/visokim KV rizikom u odsustvu jasnih kontraindikacija.

Aspirin za primarnu prevenciju ne preporučuje se kod osoba sa dijabetesom sa umjerenim rizikom od KVb.¹

Antidiabetesna terapija

Metformin treba uzeti u obzir kao prvu liniju terapije kod osoba sa dijabetesom

Metformin treba uzeti u obzir kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom sa DMT2 bez KVb i sa umjerenim KV rizikom.¹

1.2. NOVE PREPORUKE ZA PROCJENU KV RIZIKA I PREVENCIJU KVb

Procjena kardiovaskularnog rizika

EKG u mirovanju se preporučuje osobama sa DM sa hipertenzijom ili sumnjom na KVb.¹

Za otkrivanje plaka treba uzeti u obzir ultrazvuk karotidne ili femoralne arterije kao modifikator KV rizika.¹

Može se razmotriti skrining na koronarnu bolest (CVD) pomoću CT angiografije i funkcionalnog snimanja.¹

CAC skor (kalcijum skor koronarnih arterija) može se smatrati modifikatorom rizika.¹

ABI (ankle brachial index-brahijalni indeks gležnja) se može smatrati modifikatorom rizika za procjenu KV rizika.¹

Ultrazvuk karotidnih arterija sa mjeranjem zadebljanja intima medija kompleksa se ne preporučuje¹

Prevencija kardiovaskularnih bolesti (KVb)

Preporučuje se promjena životnog stila da bi se odgodio/spriječio prelazak iz predijabetesa u DMT2.¹

Glikemijska kontrola

Treba razmotriti upotrebu samokontrole glukoze u krvi da bi se olakšala optimalna kontrola glikemije u DMT2.¹

Preporučuje se izbjegavanje hipoglikemije.¹

Upravljanje krvnim pritiskom (BP)

U liječenju hipertenzije se preporučuje promjena životnog stila.¹

Za kontrolu BP u predijabetesu preporučuju se RAAS blokatori, a ne beta blokatori /diuretici.¹

Preporučuje se započeti farmakološko liječenje kombinacijom RAAS blokatora sa blokatorom kalcijumovih kanala ili tiazidom /tiazidom sličnim diuretikom.¹

Kod pacijenata sa DM treba razmotriti kućnu samokontrolu BP.

24-satni ambulatorni monitoring krvnog pritiska (ABPM) treba razmotriti za procjenu BP i prilagođavanje antihipertenzivnog liječenja.¹

Dislipidemija

Kod pacijenata s vrlo visokim rizikom, sa konstantno visokim LDL-C usprkos liječenju maksimalno tolerisanom dozom statina u kombinaciji s ezetimibom ili kod pacijenata sa intolerancijom na statine, preporučuje se inhibitor PCSK9.¹

Statini se mogu uzeti u obzir kod asimptomatskih pacijenata sa DMT1 starijih od 30 godina.¹

Statini se ne preporučuju ženama u reproduktivnoj dobi.¹

Antitrombocitni i antitrombotični lijekovi

Istovremena primjena inhibitora protonске pumpe preporučuje se kod pacijenata koji primaju monoterapiju aspirinom, dvojnom antiagregacionom terapijom (DAPT) ili oralnu monoterapiju antikoagulansima koji imaju visok rizik od gastrointestinalnog krvarenja.¹

Produženje DAPT-a preko 12 mjeseci treba razmotriti za ≤ 3 godine kod pacijenata sa DM sa vrlo visokim rizikom koji su tolerisali DAPT bez većih komplikacija krvarenja.¹

Tretman za snižavanje glukoze

Empagliflozin, kanagliflozin ili dapagliflozin preporučuju se pacijentima sa DMT2 i KVB, ili onim sa vrlo visokim / visokim KV rizikom, radi smanjenja KV događaja.¹

Empagliflozin se preporučuje pacijentima sa DMT2 i KVB radi smanjenja rizika od smrtnih ishoda.¹

Liraglutid, semaglutid ili dulaglutid se preporučuju pacijentima sa DMT2 i KVB ili vrlo visokim / visokim KV rizikom da bi se smanjili KV događaji.¹

Liraglutid se preporučuje pacijentima sa DMT2 i KVB, ili sa vrlo visokim / visokim KV rizikom radi smanjenja rizika od smrtnih ishoda.¹

Saksagliptin se ne preporučuje kod pacijenata sa DMT2 i visokim rizikom od srčanog popuštanja (HF).¹

Revaskularizacija

Iste tehnike revaskularizacije preporučuju se kod pacijenata sa i bez DM¹

Liječenje popuštanja srca kod osoba sa dijabetesom

Preporučuje se terapija uređajima: implantabilni kardioverter defibrilator (ICD), kardijalna resinhronizaciona terapija (CRT) ili kardijalna resinhronizaciona terapija sa implantabilnim defibrilatorom (CRT-D).¹

Sacubitril/valsartan umjesto ACEI preporučuje se kod srčanog popuštanja sa redukovanim ejekcionom frakcijom (HFrEF) i DM sa perzistentnim simptomima uprkos liječenju ACEI, beta blokatorima i mineralokortikoidnim receptor agonistima (MRA)¹

Koronarni arterijski bajpas (CABG) se preporučuje u HFrEF i DM te u koronarnoj arterijskoj bolesti (CAD) sa zahvaćena dva ili tri krvna suda.¹

Ivabradin treba uzeti u obzir kod pacijenata sa HF i DM koji su u sinusnom ritmu i sa pulsom u mirovanju ≥ 70 b.p.m. ako imaju simptome uprkos potpunom liječenju HF.¹

Aliskiren (direktni inhibitor renina) u HFrEF i DM se ne preporučuje.¹

Tretman za smanjenje rizika srčanog popuštanja kod osoba sa dijabetesom¹

Inhibitori SGLT2 (empagliflozin, kanagliflozin ili dapagliflozin) preporučuju se da bi se smanjio rizik od hospitalizacije radi HF.

Metformin treba uzeti u obzir kod pacijenata sa DM i HF ako je eGFR > 30 ml / min / $1,73\text{ m}^2$.

GLP1-RA i inhibitori DPP4, sitagliptin i linagliptin imaju neutralan učinak na rizik od HF i mogu se uzeti u obzir.

Može se razmotriti insulinsko liječenje kod HF.

Ne preporučuje se inhibitor DPP4 saksagliptin u HF.

Tiazolidindioni (pioglitazon i rosiglitazon) u HF se ne preporučuju.

1.2.1. Kategorije kardiovaskularnog rizika kod osoba sa dijabetesom

Vrlo visok rizik	Osobe sa DM i utvrđenim KVB ili oštećenjem drugog ciljnog organa (nefropatija retinopatija, HLK) ili prisustvo ≥ 3 velika faktora rizika (godine, hipertenzija, dislipidemija, pušenje, gojaznost) ili trajanje DMT1 više od 20 godina. ¹
Visoki rizik	Osobe sa DM sa trajanjem ≥ 10 godina bez oštećenja ciljnih organa + bilo koji drugi dodatni faktor rizika. ¹
Umjereni rizik	Mlađe osobe (DMT1 stariji od 35 godina ili DMT2 stariji od 50 godina) sa dijabetesom koji traje <10 godina, bez drugih faktora rizika. ¹

1.3. PREVENCIJA KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA KOD OSOBA SA DIJABETESOM I PREDIJABETESOM

1.3.1. Preporuke za promjenu načina života kod osoba sa dijabetesom i predijabetesom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Strukturisana edukacija u cilju prestanka pušenja preporučuje se svim osobama sa DM i predijabetesom. ^{1,15}	I	A
Preporučuje se promjena životnog stila, kako bi se odgodio ili sprječio prelazak predijabetesa, poput IGT, u DMT2. ^{5,6}	I	A
Smanjen unos kalorija preporučuje se za smanjenje prekomjerne tjelesne težine kod osoba sa predijabetesom i DM. ^{3,4,7,8}	I	A

Umjerena do intenzivna fizička aktivnost, posebno kombinacija aerobnih vježbi i vježbi otpora, u trajanju > 150 min/sedmično, preporučuje se za prevenciju i kontrolu DM, osim ako nije kontraindikovana, u slučaju kada postoje ozbiljni komorbiditeti ili ograničen životni vijek.¹¹⁻¹⁵

I A

Meditersku ishranu, bogatu polinezasićenim i mononezasićenim mastima, treba uzeti u obzir da bi se smanjili KV događaji.^{9,10}

IIa B

Kod osoba sa DM ne preporučuje se dodatak vitamina ili mikroelemenata u cilju smanjenja rizika od DM ili KVB.^{2,16}

III B

Cilj kod gojaznih osoba sa dijabetesom je gubitak 5% osnovne težine. Preporučuje se da sve osobe smanje količinu neaktivnog vremena prekidajući periode neaktivnosti sa umjerenom do intenzivnom fizičkom aktivnošću u intervalima od ≥ 10 minuta što je ekvivalentno 1000 koraka.¹¹

1.3.2. Preporuke za kontrolu glikemije kod osoba sa dijabetesom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporučuje se primjena stroge kontrole glikemije, ciljajući skoro normalni HbA1c (<7,0% ili <53 mmol/mol), kako bi se smanjile mikrovaskularne komplikacije kod osoba sa DM. ²⁴⁻²⁸	I	A
Preporučuje se individualizovanje ciljeva HbA1c prema trajanju DM, komorbiditetima i starosti. ¹⁶	I	C
Preporučuje se izbjegavanje hipoglikemije. ^{17-19,29}	I	C
Razmotriti upotrebu SMBG (strukturisana samokontrola glukoze u krvi) i/ili CMG (kontinuirani monitoring glukoze) kako bi se postigla optimalna kontrola glikemije. ²⁰⁻²³	IIa	A
Ciljni HbA1c od <7,0% (ili <53 mmol/mol) treba uzeti u obzir za prevenciju makrovaskularnih komplikacija kod osoba sa DM.	IIa	C

1.3.3. Preporuke za upravljanje krvnim pritiskom kod osoba sa dijabetesom i predijabetesom

Preporuke	Klasa	Nivo
Ciljevi liječenja		
Liječenje antihipertenzivnim lijekovima preporučuje se osobama sa DM kada je krvni pritisak veći od 140/90mmHg. ^{31,48-50}	I	A
Preporučuje se da se pacijenti sa hipertenzijom i DM liječe na individualizovan način. Cilj BP je SBP 130 mmHg i <130 mmHg ako se toleriše, ali ne <120 mmHg. Kod starijih osoba (starijih od 65 godina) cilj SBP je u rasponu od 130 - 139 mmHg. ⁵⁵	I	A
Preporučuje se da ciljni DBP bude <80 mmHg, ali ne i <70 mmHg. ³⁵	I	C

SBP <130 mmHg, na terapiji, može se razmotriti kod pacijenata sa posebno visokim rizikom od cerebrovaskularnog događaja, kao onih sa istorijom moždanog udara.^{30-33,45}

IIb C

Tretman i evaluacija

Preporučuje se promjena životnog stila kod pacijenata sa DM i predijabetesom sa hipertenzijom.³⁶⁻³⁹ Preporučuje se gubitak kilograma ako je pacijent prekomjerne tjelesne težine, fizička aktivnost, restrikcija alkohola, restrikcija soli i povećana potrošnja voća i povrća (npr. 2-3 porcije) i nemasnih mlijecnih proizvoda, kod pacijenata sa DM i predijabetesom sa hipertenzijom.³⁶⁻³⁹

I A

RAAS (renin angiotensin aldosteron sistemski blokator), ACEI (angiotenzin konvertirajući enzimski inhibitor) ili ARB (angiotenzin receptor blokator) preporučuju se u liječenju hipertenzije kod pacijenata sa DM, posebno u prisustvo mikroalbuminurije, albuminurije, proteinurije ili hipertrofije lijeve komore.⁴⁰⁻⁴³

I A

Preporučuje se započeti tretman kombinacijom RAAS sa blokatorom kalcijumovih kanala ili tiazid/tiazidima sličan diuretik.^{40,41}

I A

Kod pacijenata s IFG ili IGT, RAAS blokatori treba da se preferiraju u odnosu na beta blokatore ili diuretike kako bi se smanjio rizik od novonastalog DM.⁴⁵⁻⁴⁷

IIa A

Treba razmotriti efekte GLP 1-RA (glukagonu sličan 1 receptor agonist) i SGLT2 inhibitora (natrijum glukozni kotransporter 2 inhibitor) na BP.

IIa C

Kod pacijenata sa DM na antihipertenzivnoj terapiji treba razmotriti kućnu samokontrolu BP da se provjeri da li se BP kontroliše na odgovarajući način.⁵⁴

IIa C

Treba uzeti u obzir 24 h ambulatorni monitoring krvnog pritiska kako bi se procijenili abnormalni obrasci 24 h BP i prilagodilo antihipertenzivno liječenje⁵⁵

IIa C

1.3.4. Preporuke za liječenje dislipidemije kod osoba sa dijabetesom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Ciljevi		
Kod osoba sa DMT2 s umjerenim KV rizikom, preporučuje se LDL-C cilj <2,5 mmol/L (<100 mg/dL). ^{66,67}	I	A
Kod osoba sa DMT2 s visokim KV rizikom, preporučuje se LDL-C cilj <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) ili smanjenje LDL-C od najmanje 50%. ^{66,67}	I	A
Kod osoba sa DMT2 sa vrlo visokim KV rizikom, preporučuje se LDL-C cilj <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) ili smanjenje LDL-C od najmanje 50%. ^{59,60,66}	I	B
Kod osoba sa DMT2, sa vrlo visokim KV rizikom sekundarni cilj za non – HDL-C je <2,2 mmol/L (<85 mg/dL), dok se kod pacijenata sa visokim KV rizikom preporučuje cilj <2,6 mmol/L (<100 mg/dL). ^{67,68}	I	B

Tretman			
Statini se preporučuju kao prvi izbor za snižavanje lipida kod pacijenata sa DM i visokim nivoom LDL-C: Administracija statina definisana je na osnovu profila KV rizika pacijenta i preporučenog ciljnog nivoa LDL-C (ili non – HDL - C). ⁵⁶	I	A	
Ako ciljni LDL-C nije postignut, preporučuje se kombinovana terapija ezetimibom. ^{59,60}	I	B	
Kod pacijenata s vrlo visokim KV rizikom, sa uporno visokim LDL-C, uprkos liječenju maksimalno tolerisanom dozom statina u kombinaciji s ezetimibom ili kod pacijenata sa netolerancijom na statine preporučuje se inhibitor PCSK9. ⁶¹⁻⁶⁴	I	A	
Promjene u stilu života, s fokusom na smanjenje težine i smanjenju potrošnju brzo apsorbujućih ugljikohidrata i alkohola i fibrate treba uzeti u obzir kod pacijenata sa niskim HDL-C i visokim nivoom triglicerida. ⁶⁵	IIa	B	
Intenziviranje terapije statinima treba razmotriti prije uvođenja kombinovane terapije.	IIa	C	
Statine treba uzeti u obzir kod pacijenata s DMT1 s visokim KV rizikom, bez obzira na početni nivo LDL-C. ^{57,69}	IIa	A	
Statini se mogu uzeti u obzir kod asimptomatskih pacijenata sa DMT1 starijim od 30 godina.	IIb	C	
Statini se ne preporučuju ženama u reproduktivnoj dobi. ^{57,58}	III	A	

1.3.5. Preporuke za upotrebu antitrombocitne terapije u primarnoj prevenciji kod osoba sa dijabetesom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod osobe sa DM sa visokim/vrlo visokim rizikom, aspirin (75 - 100 mg/dan) se može uzeti u obzir u primarnoj prevenciji ukoliko ne postoji jasna kontraindikacija. ⁷⁰	IIb	A
Kod osoba sa DM s umjerenim KV rizikom, aspirin za primarnu prevenciju se ne preporučuje.	III	B
Zaštita želuca		
Kada se koristi niska doza aspirina, treba razmotriti inhibitore protonskih pumpa kako bi se spriječilo gastrointestinalno krvarenje. ^{71,72}	IIa	A

1.4. CILJEVI LIJEČENJA FAKTORA RIZIKA KOD OSOBA SA DIJABETESOM

Faktori rizika

Krvni pritisak: Ciljajte SBP 130 mmHg za većinu odraslih osoba <130 mmHg, ako se toleriše, ali ne <120 mmHg.

Manje strogi ciljevi, SBP 130 - 139 mmHg, kod starijih pacijenata (starijih od 65 godina)¹

Glikemiska kontrola: Cilj HbA1c za većinu odraslih je <7,0% (<53 mmol/mol).

Strožiji ciljevi: HbA1c <6,5% (48 mmol/mol) može se predložiti na individualnoj osnovi ako je moguće postići beznačajne hipoglikemije ili drugih štetnih efekata liječenja.

Manje strogi ciljevi: HbA1c <8% (64 mmol/mol) ili $\leq 9\%$ mogu biti primjereni za starije pacijente.¹

Lipidni profil : Kod pacijenata sa DM sa vrlo visokim KV rizikom, ciljni LDL-C do <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).

Kod pacijenata sa DM sa visokim rizikom, ciljni LDL-C do <1,8 mmol / L (<70 mg/dL).

Kod pacijenata sa DM s umjerenim KV rizikom, ciljni LDL-C do <2,5 mmol/L (<100 mg/dL).¹

Pušenje: Prestanak pušenja je obavezan.¹

Fizička aktivnost: Umjerena do intenzivna >150 minuta/sedmično.

Preporučuje se kombinovani aerobni trening i trening otpora.¹

Tjelesna težina: Cilj je stabilizacija težine kod pacijenata sa prekomjernom težinom ili gojaznih pacijenata sa DM na osnovu kalorijske ravnoteže i smanjenja težine kod ispitanika sa IGT, kako bi se spriječio razvoj DM.¹

Dijetetske navike: Smanjenje kalorijskog unosa preporučuje se kod gojaznih pacijenata sa DMT2 radi smanjenja tjelesne težine; ne postoji idealan procenat kalorija iz ugljikohidrata, proteina i masti za sve osobe sa DM.^{66,1}

LITERATURA:

1. Francesco Cosentino, Peter J. Grant, Victor Aboyans, Clifford J. Bailey, Antonio Ceriello, Victoria Delgado, Massimo Federici, Gerasimos Filippatos, Diederick E. Grobbee, Tina Birgitte Hansen Heikki, V. Huikuri, Isabelle Johansson, Peter Juñi, Maddalena Lettino, Nikolaus Marx, Linda G. Mellbin, Carl J. Ostgren, Bianca Rocca, Marco Roffi, Naveed Sattar, Petar M. Seferovic , Miguel Sousa-Uva, Paul Valensi , David C. Wheeler. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal (2019) 00, 169 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehz486
2. American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41:S38S50.
3. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2015;163:437451.
4. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, Reppert A, Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. J Acad Nutr Diet 2017;117:16371658.
5. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinonen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:13431350.
6. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:474480.
7. Hamdy O, Motalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, Shahar J, Kirpitch A, Zrebiec J. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. BMJ Open Diabetes Res Care 2017;5:e000259.
8. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Acad Nutr Diet 2015;115:14471463.

9. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
10. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000354.
11. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidbuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:10051033.
12. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:17901799.
13. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:22532262.
14. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:20652079.
15. Beulens JW, van der Schouw YT, Bergmann MM et al.. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes in European men and women: influence of beverage type and body size The EPIC-InterAct study. *J Intern Med* 2012;272:358370.
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. [http://www.sign.ac.uk/sign-149-risk-estimation-andthe-prevention-of-cardiovascular-disease.html](http://www.sign.ac.uk/sign-149-risk-estimation-and-the-prevention-of-cardiovascular-disease.html) (July 3 2018).
17. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:413430.
18. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Diaz R, Yusuf S, Gerstein HC. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;34:31373144.
19. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pratley RE, Woo V, Heller S, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Barner Lekdorf J, Lehmann L, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships

- between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018;61:5865.
- 20. Bosi E, Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, Bonizzoni E, Giorgino F; PRISMA Study Group. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36:28872894.
 - 21. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:16311640.
 - 22. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:22542263.
 - 23. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucosesensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017;8:5573.
 - 24. 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;352:837853.
 - 25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854865.
 - 26. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015;64:631642.
 - 27. 148. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977986.
 - 28. 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;359:15771589.
 - 29. ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015;38:2228.
 - 30. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:27992810, 9 p following 810.

31. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603615.
32. Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, Bousser MG, Tzourio C, Harrap S, Liu L, Neal B, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Degree of blood pressure reduction and recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:12841285.
33. 157. Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. *Diabetologia* 2018;61:517525.
34. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poultier N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392 1406.
35. Williams B, Mancia G, Spiering W et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:30213104.
36. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:310.
37. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:12991313.
38. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013;11:207.
39. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, Hill JO, Brancati FL, Peters A, Wagenknecht L; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:14811486.
40. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004.
41. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:20912096.

42. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:21032111.
43. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:7785.
44. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290300.
45. Tocci G, Paneni F, Palano F, Sciarretta S, Ferrucci A, Kurtz T, Mancia G, Volpe M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens* 2011;24:582590.
46. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355: 15511562.
47. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;3.
48. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613622.
49. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35: 922944.
50. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:22962304.
51. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:15651576.
52. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Leiter LA, Klarenbach SW, Manns BJ. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:12961303.
53. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A.

Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:435443.

54. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, Bradburn P, Farmer A, Grant S, Greenfield SM, Heneghan C, Jowett S, Martin U, Milner S, Monahan M, Mort S, Ogburn E, Perera-Salazar R, Shah SA, Yu LM, Tarassenko L, Hobbs FDR; TASMINH Investigators. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. Lancet 2018;391:949959.
55. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006;47:846853.
56. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581590.
57. Kusters DM, Hassani Lahsinoui H, van de Post JA, Wiegman A, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Cardiovasc Ther 2012;10:363378.
58. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, Desai RJ, Allen-Coleman C, Mogun H, Avorn J, Huybrechts KF. Statins and congenital malformations: cohort study. BMJ 2015;350:h1035.
59. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:23872397.
60. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Circulation 2018;137:15711582.
61. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; Fourier Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:17131722.
62. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of

- evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941950.
- 63. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; Odyssey Outcomes Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:20972107.
 - 64. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618628.
 - 65. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A; FIELD Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493498.
 - 66. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:13971405.
 - 67. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473480.
 - 68. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, de Graaf J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, nonHDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000759.
 - 69. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:76076.
 - 70. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:15291539.

71. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanas A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:231241.
72. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation* 2012;125:375380.

TREĆE POGLAVLJE

Terapija hiperglikemije u dijabetesu tipa 2

1. NEMEDIKAMENTNA TERAPIJA DIJABETESA	83
1.1. Edukacija u dijabetesu	83
1.2. Medicinska nutritivna terapija u dijabetesu	89
1.2.1. Obrasci ishrane, distribucija makroelemenata i planiranje obroka	91
1.2.2. Ugljikohidrati.....	93
1.2.3. Proteini.....	95
1.2.4. Masti	96
1.2.5. Mikronutrijenti i dodaci.....	97
1.3. Fizička aktivnost u dijabetesu	98
1.3.1. Opšte preporuke za fizičku aktivnost kod osoba sa dijabetesom	100
1.3.2. Učestalost i vrsta fizičke aktivnosti	100
1.3.3. Fizička aktivnost i kontrola glikemije.....	102
1.3.4. Evaluacija prije vježbanja.....	103
1.3.5. Hipoglikemija	105
1.3.6. Vježba u prisustvu mikrovaskularnih komplikacija.....	105
1.3.7. Prestanak pušenja.....	106
Literatura:	107
1.4. Samokontrola u dijabetesu	113
1.4.1. Samokontrola glukoze u krvi.....	113
1.4.2. Kontinuirani glukozni monitoring	116
1.4.3. Insulinske pumpe kod osoba sa dijabetesom tipa 2 i drugim vrstama dijabetesa	119
Literatura:	120
1.5. Dodaci u ishrani u terapiji dijabetesa	124
Literatura	133
2. MEDIKAMENTNA TERAPIJA DIJABETESA TIPA 2	134
2.1. Pregled medicamentne terapije	134
2.2. Oralni antihiperglikemijski lijekovi	138
2.2.1. Metformin	138
2.2.2. SGLT2 inhibitori	141
2.2.3. DPP - 4 inhibitori.....	145
2.2.4. Tiazolidindioni (pioglitazon, rosiglitazon)	151
2.2.5. Sulfonilurea	154
2.2.6. Drugi oralni lijekovi za snižavanje glukoze.....	159
Literatura	163
2.3. Injektabilna neinsulinska terapija	169
2.3.1. GLP-1 receptor agonisti.....	169
2.3.2. Kombinacija GLP1-RA sa bazalnim insulinom	176
Literatura	178
2.4. Injektabilna insulinska terapija	182
2.4.1. Insulin – formulacije	182
2.4.2. Bazalni insulinii (srednjedugodjelući, dugodjelući, ultradugodjelući).....	186
2.4.3. Prandijalni insulinii (brzodjelući, kratkodjelući insulin)	190
2.4.4. Predmiješani insulinii	192
Literatura:	193

1. NEMEDIKAMENTNA TERAPIJA DIJABETESA

Snježana Popović-Pejičić

1.1. EDUKACIJA U DIJABETESU

Osnova u postizanju ciljeva liječenja osoba sa dijabetesom je efikasno upravljanje ponašanjem oboljelih i njihovo psihološko blagostanje. Za postizanje ovih ciljeva ključni su edukacija oboljelih i podrška za samostalno upravljanje dijabetesom, medicinska nutritivna terapija (MNT), svakodnevna fizička aktivnost, savjetovanje o odvikavanju od pušenja, a po potrebi i psihosocijalna podrška.^{1,2}

Zdravstveno vaspitanje i obrazovanje imaju strateški značaj u zdravstvenoj zaštiti osoba koje žive sa dijabetesom. U savremenom pristupu liječenja dijabetesa edukacija oboljelih predstavlja ključ terapijskog uspjeha i bitan je element u svakom programu diabetološke zaštite zbog značaja za izgradnju aktivnog stava osoba sa dijabetesom prema svojoj bolesti. Predstavlja osnovu liječenja za sve oboljele od dijabetesa i treba je tretirati kao lijek, sa svim kautelama koje se uz to primjenjuju.

Jedan od načina unapređenja liječenja osoba koje žive sa dijabetesom je provođenje odgovarajuće strukturisane edukacije, što bi trebalo da bude prva i nezaobilazna stepenica u tretmanu pacijenata. Edukacija je posebno važna kada se radi o navikama kao što su: navike u ishrani, fizičkoj aktivnosti, pušenju, konzumaciji alkohola i druge. Ovo su istovremeno i faktori rizika za razvoj hroničnih komplikacija dijabetesa.

Identifikovane su četiri ključne tačke kada je potrebna edukacija i podrška osobama sa dijabetesom: pri postavljanju dijagnoze dijabetesa; potom godišnje; pri pojavi novih faktora koji utiču na samokontrolu te pri tranziciji tokom liječenja.³

Studije su pokazale da su edukacija i podrška za samostalno upravljanje dijabetesom povezani sa poboljšanjem znanja i ponašanja tokom samopomoći,⁴ nižim HbA1C,^{4,5} smanjenjem tjelesne težine,⁶ poboljšanjem kvaliteta života,⁷

smanjenim rizikom od smrtnih ishoda svih uzroka⁸ i smanjenim troškovima zdravstvene zaštite.⁹

Naučni podaci govore u prilog činjenici da je edukacija važan segment liječenja i upravljanja svim procesima i radnjama koje imaju za cilj bolju kontrolu dijabetesa kako na ličnom, tako i na društvenom planu. Strukturisana edukacija, osmišljena i provedena na adekvatan način, rezultuje smanjenjem prosječne vrijednosti HbA1c i boljom glikoregulacijom što, opet, utiče na odlaganje komplikacija, poboljšanje kvaliteta života osoba oboljelih od dijabetesa i smanjenje troškova liječenja komplikacija. Osim edukacije, adekvatna psihosocijalna podrška doprinosi boljoj kontroli dijabetesa.⁴⁻⁷

Pogoršanju dijabetesa mogu doprinijeti i neprihvatanje sopstvene bolesti, kao i depresivne reakcije. Liječenje dijabetesa je specifično i predstavlja sastavni dio svakodnevnog života oboljelog pa liječenje ne može preuzeti samo medicinski tim, već veliku odgovornost snosi i sam bolesnik. Oboljeli od dijabetesa mora biti edukovan o svojoj bolesti, njenim mogućim komplikacijama i načinu njihovog sprečavanja, odnosno liječenja.

Ciljevi edukacije oboljelih od šećerne bolesti su: kratkoročni (osigurati maksimalnu kontrolu dijabetesa) i dugoročni (odgoditi nastanak i smanjiti uticaj hroničnih komplikacija dijabetesa) čime će se značajno smanjiti troškovi u zdravstvenom sistemu. Mnoge studije su dokazale da se organizovanim edukacijom osoba sa šećernom bolešću, primjenom samokontrole i motivacijom oboljelih za veću brigu o vlastitom zdravlju, smanjio broj hospitalizacija zbog akutnih simptoma bolesti, značajno smanjio broj hroničnih komplikacija, naročito broj amputacija donjih ekstremiteta. Na ovaj način postignuta je značajna ušteda materijalnih sredstava u zdravstvenoj zaštiti osoba sa dijabetesom.^{8,9}

Edukacija i trening o dijabetesu imaju za cilj da oboljele informišu, motivišu i osposobe da se sami brinu o svojoj bolesti. Uspješan trening zahtijeva visok nivo pacijentovog učešća i potrebno je da bude zasnovan na praktičnoj osnovi. Trening treba da se organizuje lokalno i mora da osigura najbolji mogući ishod za osobe sa dijabetesom. Zbog svega navedenog, neophodno je pristupiti organizovanoj edukaciji oboljelih od dijabetesa na svim nivoima zdravstvene zaštite.

Metode edukacije obuhvataju: rad u grupi i individualni rad; rad sa članovima porodice; rad u centrima za rekreativnu osoblju sa dijabetesom; rad u društvima za

borbu protiv dijabetesa; edukativne publikacije; masmedije; tematska predavanja; posjete velikim kolektivima.

Edukaciju je potrebno provoditi u dvije faze. U prvoj fazi provodi se individualna edukacija, prvenstveno za osobe sa novootkrivenim dijabetesom. Individualna edukacija je potrebna i u specifičnim slučajevima kao što su slabovidost, slabije razumijevanje jezika, smanjena osjetljivost na predznaće hipoglikemije, ograničenja u ishrani, razjašnjenje specifičnih pitanja i tegoba pacijenata. Bolesnike koji su stekli minimum informacija o bolesti i imaju već i vlastito iskustvo, potrebno je dalje uključiti u kontinuiranu edukaciju prilikom svake kontrole i putem edukativnog rada u grupama. Grupna edukacija se može uspješno provoditi u malim grupama (4-6 bolesnika). Važno je da članovi grupe budu slične starosne dobi, istog tipa dijabetesa, vida terapije i nivoa znanja o dijabetesu. Ova edukacija je ekonomična, s obzirom na uštedu vremena i osoblja, a omogućuje da pacijenti jedni drugima daju podršku i uče u međusobnoj komunikaciji. Većoj grupi bolesnika informacije o bolesti mogu se prenijeti i putem predavanja, poruka putem masmedija ili u pisanim oblicima putem brošura. Kontinuirana edukacija bolesnika treba da se nastavi prilikom svakog kontrolnog pregleda te edukacijom u centrima za rekreaciju osoba sa dijabetesom i društвima za borbu protiv dijabetesa.⁹

Postoji više djelotvornih postupaka edukacije: Postupci edukacije koji su bazirani na teorijskim modelima na osnovu znanja; edukacioni programi koji uključuju korištenje kompjutera i telefona koji se mogu koristiti u multidisciplinarnom pristupu.

Različiti edukacioni programi su se do sada pokazali uspješnim u postizanju ciljeva. U slučaju hroničnih bolesti, kakav je dijabetes, posebno su uspješni edukacioni programi koji uključuju i poučavanje o konkretnim strategijama ponašanja te psihosocijalni aspekt života sa dijabetesom, a ne samo usvajanje činjenica o bolesti i njenom liječenju. Stoga su najdjelotvornije intervencije koje objedinjuju zdravstvenu njegu i edukaciju, a mogu se provoditi u dnevnim bolnicama za oboljele od dijabetesa.⁷

Procjena rezultata edukacije se vrši na osnovu:

1. Pregleda vještina korisnih u borbi protiv dijabetesa (samopomoć, shvatanje i prihvatanje potrebne ishrane);
2. Biomedicinski pokazatelji (promjene u tjelesnoj težini, kvalitet glikoregulacije određivanjem SMBG-samokontrola glukoze u

- krvi, CGM-kontinuirani glukozni monitoring, HbA1c, lipidni profil);
3. Dokazi o adekvatnom ponašanju (izbor obuće, primjena fizičke aktivnosti, prestanak pušenja, članstvo u društvima za borbu protiv dijabetesa);
 4. Procjene životnog stila i emocionalnog prilagođavanja;
 5. Evaluacije dostignutih ciljeva na tromjesečnom nivou (kontrola glukoze i tjelesne težine).

Kriterijumi uspješne edukacije su egzaktni i ogledaju se direktno kroz kvalitet glikoregulacije, odnosno nivo HbA1c. Indirektno se mogu procjenjivati putem praćenja tjelesne težine pacijenta, broja akutnih i hroničnih komplikacija, kvaliteta života, radne i opšte sposobnosti pacijenta i dostizanja očekivanog životnog vijeka.^{8,9}

Edukacija i liječenje pacijenta sa dijabetesom na daljinu

Tehnologija je već pružila mogućnost zdravstvenim radnicima da liječe i prate pacijente izvan uobičajenih kliničkih okruženja, što može povećati pacijentovu adherenciju za liječenje i smanjiti troškove zdravstvenih sistema. Telemedicina, kako je definisano u Američkom udruženju za telemedicinu, je upotreba medicinskih informacija, koje se razmjenjuju s jedne stranice na drugu putem elektroničkih komunikacija radi poboljšanja kliničkog zdravstvenog stanja pacijenta. Elektronska komunikacija može biti u obliku video-konferencija, e-poruka, faksa, teksta, poruka gorrone pošte ili drugih interakcija putem pametnih telefona.

Kombinovani pristup koji nudi posjete klinikama i dopunska razmjenu podataka/prilagođavanje doze pokazao se do sada kao najdjelotvorniji. Novi dokazi pokazuju korist internetskih usluga edukacije i podrške za prevenciju dijabetesa i upravljanje DMT2.^{10,11}

Neki zdravstveni sistemi integrišu virtualne posjete u primarnu njegu kao dodatak postojećim načinima njega, dijelom odražavajući sve veći fokus na njegu orijentisano na pacijenta.¹¹

Tabela 3-1. Primjeri digitalnih platformi za primjenu u komunikaciji na daljinu u medicinske svrhe

Platforma za ljekare				
korištene platforme	opis	vrijeme	video	prenesene informacije
1. E Konsultant	Komunikacija ljekara primarnog nivoa sa specijalistom putem e-konsultant aplikacije	u bilo koje vrijeme	NE	medicinska dokumentacija i fotografije
2. Virtuelni video konsultant	Konekcija na daljinu sa specijalistom u dogovorenou vrijeme u cilju pružanja direktne kliničke njegi pacijentu	u dogovorenou vrijeme	DA	medicinska dokumentacija i fotografije
3. eICU/TeleAcute	Mogućnost za ljekare kliničare da koriste različite modalitete (video, monitoring podataka) u liječenju ozbiljno bolesnih pacijenata	u dogovorenou vrijeme	DA	medicinska dokumentacija fotografije i podaci posmatranja
Platforma za pacijente				
4. drugo mišljenje	Pacijent šalje elektronski zahtjev ljekaru, tražeći stručno mišljenje	u bilo koje vrijeme	NE	medicinska dokumentacija i fotografije
5. monitoring pacijenta na daljinu	Ljekar monitoriše pacijenta putem mHealth uređaja ili PROs	u dogovorenou vrijeme	NE	podaci posmatranja i podaci uzeti od pacijenta
6. video posjeta	Ljekar se povezuje sa pacijentom putem direktne video-veze, što je ekvivalentno posjeti	u dogovorenou vrijeme	DA	ništa
7. ePosjeta	Ljekar komunicira sa pacijentom putem e-mail adrese ili poruka u cilju pružanja podrške i stručnih savjeta	u bilo koje vrijeme	NE	Podaci uzeti od pacijenta i fotografije

Tabela modifikovana sa stranice:

https://www.aha.org/system/files/media/file/2019/02/MarketInsights_TeleHealthReport.pdf.
Pristup maj, 2020.

Veoma je značajno procijeniti rezultate edukacije, odnosno izvršiti evaluaciju postignutog. Po završetku edukacije je potrebno procijeniti jesu li ciljevi edukativnog procesa postignuti. Zbog toga se savjetuje da se na početku, tokom edukacije i na kraju evaluuira znanje, metabolički parametri, kvalitet života i ponašanje bolesnika.

Procjena rezultata edukacije vrši se analiziranjem poznavanja dijabetesa:

- Poznavanje vještina korisnih u borbi protiv dijabetesa
(shvatanje bolesti, samopomoć, prihvatanje potrebne ishrane i fizičke aktivnosti)
- Dokaz adekvatnog ponašanja
(izbor obuće, fizička aktivnost, prestanak pušenja, ponašanja na poslu, hobiji, putovanja, članstvo u udruženjima za borbu protiv dijabetesa)
- Demonstriranja (davanje insulina, njega stopala)
- Motivacija pacijenata (mijenjanje navika, samokontrola)
- Rezultata koji objektivno prikazuju stanje glikoregulacije
(promjene u tjelesnoj težini, kvalitet glikoregulacije određivanjem nivoa HbA1c, lipidni profil).

Da bi se mogla izvršiti procjena rezultata edukacije potrebno je provoditi redovne, rutinske preglede, za što su najpovoljniji tromjesečni pregledi prilikom kontrole HbA1c, potom šestomjesečni i obavezni godišnji pregledi radi pravovremenog uočavanja i liječenja hroničnih komplikacija dijabetesa.

Implementacija edukacionih programa o dijabetesu

Uprkos dostupnosti najsavremenijih dijagnostičkih i terapijskih sredstava, kod oboljelih od dijabetesa se ne postiže zadovoljavajuća kontrola glikemije, što pokazuje prosječna vrijednost HbA1c. Jedan od uzroka koji dovodi do neuspjeha liječenja je nedovoljna edukacija osoba oboljelih od dijabetesa. Da bismo unaprijedili liječenje osoba oboljelih od dijabetesa, potrebno je uspostaviti odgovarajući sistem strukturisane edukacije, što je prva i nezaobilna stepenica u liječenju.

Studije su pokazale da primjena strukturisane edukacije rezultuje smanjenjem prosječne vrijednosti HbA1c i boljom glikoregulacijom, što utiče na odlaganje

komplikacija, poboljšanje kvaliteta života osoba oboljelih od dijabetesa i smanjenje troškova liječenja komplikacija.⁸⁻¹⁰

Postoji više strukturisanih programa edukacije namijenjenih za osobe oboljele od dijabetesa melitusa. Ovi programi su zasnovani na primjeni funkcionalne insulinske terapije po Duselldorfskom modelu (prof. dr Berger) ili modelu koji se provodi na Univerzitetskoj klinici AKH Wien (Univer. Prof. dr Kinge Howorka) za osobe sa DMT1 na intenziviranoj insulinskoj terapiji. Navedeni program edukacije uspješno je provođen i u Centru za dijabetes, Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Banja Luka od 2008. do 2013. godine.¹²

1.2. MEDICINSKA NUTRITIVNA TERAPIJA U DIJABETESU

Medicinska nutritivna terapija (MNT) je način ishrane čiji je cilj poboljšanje stanja bolesti i sprečavanje nastanka komplikacija. Zamjenila je naziv „dijjeta“ jer danas ne postoji jedinstvena dijabetička dijeta. Medicinska nutritivna prevencija (MNP) predstavlja određeni režim ishrane sa ciljem sprečavanja nastanka bolesti. MNP i MNT uključuju i fizičku aktivnost i dio nutritivnog zaštitnog procesa.

Danas se u edukativnim programima sve više teži upotrebi izraza zdrava ishrana umjesto izraza dijabetička dijeta. Zdravom ishranom se obezbjeđuje adekvatan energetski unos za očuvanje poželjne tjelesne težine, opšte i radne sposobnosti, rasta, graviditeta i fizičke aktivnosti. Principi zdrave ishrane podrazumijevaju ishranu primjerenu dobi, fizičkoj aktivnosti, stanju zdravlja te kulturnim i socijalnim potrebama. Potrebno je da količina hrane održava standardnu tjelesnu težinu, omogućava normalan razvoj organizma i obnavljanje određenog fizičkog rada. Osnovne prehrambene namirnice u dnevnoj ishrani su hljeb i proizvodi žitarica, meso, mesni proizvodi i jaja, mlijeko i mliječne prerađevine, voće i povrće. U liječenju dijabetesa primjena principa zdrave ishrane čini jednu od osnovnih komponenti primarne i sekundarne prevencije dijabetesa. Predstavlja sastavni i esencijalni dio uspješnog vođenja osoba sa dijabetesom i značajnu komponentu svih edukaciono-terapijskih postupaka. Prilagođava se individualno i sprovodi trajno kod svih osoba sa dijabetesom. Ne razlikuje se bitno od ishrane zdravih osoba. Sastav hrane podrazumijeva unošenje ugljenih hidrata, bjelančevina i masti.

Nutritivni zaštitni proces obuhvata:

- nutritivnu procjenu
(nutritivno usmjerena anamneza, antropometrijska mjerena, krvni pritisak, biohemski podaci, anketa ishrane, fizička aktivnost)
- nutritivnu dijagnozu
- nutritivnu intervenciju
(zasnovana na nutritivnoj dijagnozi, vodičima i očekivanim nutritivnim efektima)
- nutritivni nadzor i nutritivnu ocjenu
(pranje primjene nutritivne intervencije)

Medicinska nutritivna terapija igra integralnu ulogu u cijelokupnom liječenju dijabetesa, a svaka osoba sa dijabetesom treba da bude aktivno uključena u edukaciju, samokontrolu i planiranje liječenja sa svojim zdravstvenim timom, uključujući zajednički razvoj plana individualne ishrane.^{13,14}

Ne postoji jedinstveni obrazac ishrane za pojedince sa dijabetesom, a planiranje obroka trebalo bi da bude individualno. Sve osobe sa dijabetesom treba da budu upućene na individualni medicinski - nutritivni tretman kod registrovanog nutricioniste-dijjetičara, stručnog i vjestog u pružanju MNT, prilikom dijagnoze dijabetesa i po potrebi tokom čitavog životnog vijeka.¹⁵ Dokazano je da je MNT povezana sa smanjenjem HbA1c za 1,0 - 1,9% za osobe sa DMT1⁵⁷ i 0,3 - 2,0% za osobe sa DMT2.¹⁶

Zbog progresivne prirode DMT2, samo modifikacija ponašanja vjerovatno neće biti dovoljna za održavanje euglikemije tokom vremena. Međutim, nakon započinjanja medikamentne terapije, nutritivna terapija i dalje ostaje važna komponenta i treba je integrisati u cijelokupni plan liječenja.

Ciljevi medicinsko-nutritivne terapije za osobe sa dijabetesom su:

- postići i održati normalan nivo glukoze u krvi; održavati nivo lipida koji smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti; održavati krvni pritisak u prihvatljivim vrijednostima; spriječiti ili usporiti nastanak hroničnih komplikacija istovremeno zadovoljavajući potrebe pojedinca za svim nutrijentima.

Važno je promovisati i podržavati zdrave prehrambene navike, naglašavajući raznolikost hranjivih sastojaka u odgovarajućoj veličini porcija i poboljšati cijelokupno zdravlje; postići i održati ciljeve tjelesne težine; postići individualne

ciljeve glikemije, krvnog pritiska i lipida što će povoljno uticati na odlaganje ili sprečavanje komplikacija dijabetesa.

Potrebno je rješavati individualne prehrambene potrebe na osnovu ličnih i kulturoloških preferencija, zdravstvenog obrazovanja, pristupa zdravoj hrani, spremnosti i sposobnosti za promjene ponašanja; održavati zadovoljstvo u ishrani davanjem odgovarajućih poruka o izboru hrane, pružiti praktične alate osobama sa dijabetesom kako bi razvile zdrave prehrambene navike, umjesto fokusiranja na pojedinačne makronutrijente, mikrohranljive sastojke ili pojedinačnu hranu.

Različiti su pristupi MNT dijabetesa i individualni, zavisno od terapije, stanja pacijenta i tipa dijabetesa, a važni su:

1. Usklađivanje unosa ugljikohidratne jedinice (UH) sa insulinskom terapijom (1 UH jedinica=15 g UH)
2. Glikemijski indeks hrane
3. Ishrana zasnovana na primjeni tanjira

1.2.1. Obrasci ishrane, distribucija makroelemenata i planiranje obroka

Istraživanja pokazuju da ne postoji idealan procenat kalorija iz ugljenih hidrata, proteina i masti za sve osobe sa dijabetesom. Stoga, raspodjela makronutrijenata treba da se zasniva na individualnoj procjeni trenutnih načina ishrane, preferencija i metaboličkih ciljeva. Prihvatljivi su raznoliki obrasci ishrane u liječenju dijabetesa.^{13,17}

Ključne preporuke koje su zajedničke u svim obrascima ishrane su:

1. preferirati neškrobovno povrće
2. minimizovati dodavanja šećera i rafinisanih žitarica
3. birati cjelovitu hranu, umjesto visokoprerađene hrane u mjeri u kojoj je to moguće.¹³

Mediterska dijeta, koja podrazumijeva uzimanje malo ugljenih hidrata kao i puno povrća i voća, primjer je zdravih prehrabnenih navika koje su pokazale pozitivne rezultate u istraživanjima.¹⁷⁻²¹

Smanjenje ukupnog unosa ugljenih hidrata pružilo je najviše dokaza u poboljšanju glikemije i može se primijeniti u raznim načinima ishrane koji zadovoljavaju individualne potrebe i preferencije osoba sa dijabetesom.

Za osobe sa DMT2 koje ne postižu glikemijske ciljeve ili kojima je prioritet smanjenje doze antihiperglikemijskih agensa, prihvatljiva opcijaje smanjenje

ukupnog unosa ugljenih hidrata uz režim ishrane sa malim ili vrlo niskim sadržajem ugljenih hidrata.¹⁹

Ovaj način ishrane se trenutno ne preporučuje ženama koje su u drugom stanju ili doje, osobama sa poremećajem u ishrani ili rizikom poremećaja, kao i onima koje imaju bubrežne bolesti, a potrebno ga je oprezno koristiti kod pacijenata koji uzimaju SGLT2 inhibitore zbog potencijalnog rizika od ketoacidoze.²²

Metoda primjene tanjira obično se koristi za pružanje osnovnih smjernica za planiranje obroka i predstavlja vizuelni vodič koji pokazuje kako dijeliti kalorije i ugljene hidrate, ograničavajući ih na ono što odgovara jednoj četvrtini tanjira, i stavlja akcenat na povrće sa niskim sadržajem ugljenih hidrata ili bez škroba.²³

Održavanje i smanjenje težine je važno za osobe sa DMT1, DMT2 kao i osobe sa predijabetesom i predgojaznošću/gojaznošću. Da bi podstakli gubitak težine i poboljšali HbA1c, faktore rizika za kardiovaskularne bolesti i blagostanje odraslih sa predgojaznošću/gojaznošću i predijabetesom ili dijabetesom, potrebno je uključiti individualni plan ishrane uz energetski deficit u kombinaciji sa pojačanom fizičkom aktivnošću.¹³

Promjena životnog stila treba da bude intenzivna i da se često nadzire kako bi se postiglo značajno smanjenje povećane tjelesne težine i poboljšali klinički pokazatelji. Postoje jaki i dosljedni dokazi da umjeren i dugotrajan gubitak kilograma može odložiti napredovanje predijabetesa u DMT2.²⁴

Kod predijabetesa cilj gubitka težine je 7-10%, kako bi se spriječila progresija u DMT2.⁷³

Zajedno sa promjenom životnog stila, gubitak težine uz pomoć lijekova može se razmotriti kod osoba koje su u riziku od DMT2 kada je potrebno da se postigne i održi gubitak težine od 7-10%.^{24,25}

Kod odabralih osoba sa DMT2 treba razmotriti sveukupni plan zdrave ishrane koji rezultuje deficitom energije u kombinaciji sa lijekovima za mršavljenje i/ili metaboličkom hirurgijom kao pomoć u postizanju ciljeva smanjenja i održavanja težine, koji utiče na smanjenjenje HbA1c i rizik od KVB.^{26,27}

Ne može se dovoljno naglasiti značaj smjernica o individualnom planu obroka, koji sadrži hranljive namirnice poput povrća, voća, mahunarki, mlječnih proizvoda, nemasnih izvora proteina uključujući biljne izvore, kao i nemasno

meso, ribu i živinu, orašaste plodove, sjemena i cijelih zrna, kao ni smjernica za postizanje željenog energetskog deficit-a.^{28,29}

Svaki pristup planiranju obroka treba biti individualan s obzirom na zdravstveni status, lične preferencije i sposobnost osobe sa dijabetesom da se pridržava preporuka.

1.2.2. Ugljikohidrati

Studije koje ispituju idealnu količinu unosa ugljikohidrata za osobe sa dijabetesom su u toku. U ishrani se preporučuju: hljeb od cijelog zrna, žitarice, sjemenke sa 3 g i više vlakana po porciji: zobene pahuljice, integralna riža, tjestenina od integralnog brašna, kuskus, ječam, pšenica, koji sadrže vlakna, rezistentni skrob, vitamine (B kompleksa), minerale (Fe, Zn, Ca), antioksidante i fitohemikalije. Nadzor unosa ugljikohidrata i odgovora glukoze u krvi na dijetalne ugljikohidrate je ključan za poboljšanje postprandijalne glikemije.^{30,31}

Literaturni podaci koji se tiču glikemijskog indeksa i glikemijskog opterećenja kod osoba sa dijabetesom su složeni i često pokazuju različite rezultate. U nekim studijama smanjenje glikemijskog opterećenja konzumiranih ugljikohidrata je pokazalo smanjenje HbA1c za 0,2% do 0,5%.^{99,100}

Metodologija glikemijskog indeksa

Glikemijski indeks (GI) je sistem kategorizovanja namirnica prema postprandijalnom odgovoru. Prema GI sistemu pojedinim namirnicama je dodijeljen broj koji je određen prema njihovoj sposobnosti da povise vrijednosti glukoze u krvi dva sata nakon obroka. Glikemijski indeks se izračunava kao odnos površine ispod krivulje testne namirnice, koja sadrži 50 g ugljikohidrata i 50 g kontrolne namirnice (bijeli hljeb ili rastvor glukoze) pomnožen sa 100.

$$\text{GI} = \frac{\text{AUC - 50 g ugljikohidrata testne hrane}}{\text{AUC - 50 g ugljikohidrata referentne hrane}} \times 100$$

AUC - 50 g ugljikohidrata referentne hrane

Za određivanje glikemijskog indeksa hrane zdravim dobrovoljcima se daje testna hrana koja sadrži 50 g ugljikohidrata i kontrolna hrana (bijeli hljeb ili rastvor glukoze) koja sadrži istu količinu ugljikohidrata. Za određivanje GI hrane potrebno je 10 dobrovoljaca, a uzorci krvi se uzimaju natašte i 15, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta nakon obroka.

Namirnice sa visokim GI

Brzo oslobođajući ugljikohidrati (visok GI > 54, Glukoza GI=100): šećer, med, rafinisane žitarice, bijela riža, krompir, kornfleks.

100% glukoza; 80-90% kukuruzne pahuljice, mrkva, krompir-pire, med; 70-80% bijela riža, bob, mladi krompir, cvekla, banane, lubenice.

Namirnice sa niskim GI

Sporooslobađajući ugljikohidrati (nizak GI < 54): integralno brašno, ječam, zobene pahuljice, soja, sočivo, fruktoza, jabuke, šljive, kruške 40-50% integralna tjestenina, zobeno brašno, narandže; 30-40% pasulj, slanutak, jabuke, mlijeko, jogurt, supa od paradajza; 20-30% sočivo, pasulj, fruktoza; 10-20% soja, većina povrća, kikiriki u ljusci.

Činioci koji utiču na glikemijski indeks: vrsta šećera, uslovi skladištenja, viskoznost vlakana, sadržaj šećera, količina masti i bjelančevina, količina kiseline u želucu, način pripremanja hrane i kuhanje.

Ograničenja glikemijskog indeksa

Priprema hrane ima značaj jer se promjenom fizikalne forme ili veličine sastojaka rezanjem, drobljenjem ili miješanjem može povećati glikemijski indeks hrane. Zagrijavanje i hlađenje određenih namirnica može rezultovati stvaranjem otpornijih šećera i posljedično smanjiti glikemijski indeks (npr. zagrijavanje i hlađenje krompira smanjuje glikemijski indeks). Zriobom namirnica uglavnom se smanjuje GI (npr. svježe banane imaju veći GI nego zrele). Ostali sastojci hrane kao proteini smanjuju GI, ali povećavaju lučenje insulina, dok masti smanjuju GI, ali povećavaju kalorijski unos. Dejstvo vlakana je kontroverzno.

Pozitivno dejstvo niskog glikemijskog indeksa na glikemiju

Pozitivna dejstva hrane sa niskim glikemijskim indeksom su: smanjuje glukozu u krvi, holesterol, tjelesnu težinu, smanjuje rizik od nastanka DMT2 i kardiovaskularnih bolesti. Dijete niskog GI smanjuju rizik od DMT2 i doprinose regulaciji glikemije, imaju protektivni učinak u prevenciji KVB, smanjuju rizik od nekih karcinoma. Objavljene studije, kao Švedska i Kineska studija, pokazale su pozitivnu korelaciju glikemijskog indeksa i karcinoma dojke.^{19,27}

Za osobe sa DMT2 ili predijabetesom, ishrana sa niskim sadržajem ugljikohidrata pokazuje poboljšanje glikemije i lipida do jedne godine.³³⁻³⁶ Većina osoba sa dijabetesom izvještava o umjerenom unosu ugljikohidrata (44–46% ukupnih kalorija).

Preporučeni pristup je individualizovano planiranje obroka kako bi se ispunili kalorijski ciljevi sa raspodjelom makronutrijenata koja je u skladu sa uobičajenim unosom pojedinca.

Kao i svim osobama i djeci i odraslima sa dijabetesom preporučuje se minimalan unos rafinisanih ugljikohidrata i dodatih šećera, a umesto njih je potrebno uzimati ugljikohidrate iz povrća, mahunarki, voća, mlijecnih proizvoda (mlijeko i jogurt) i žitarice cijelog zrna. Potrošnja zasladdenih šećera (uključujući voćne sokove) i prerađenih prehrabnenih proizvoda sa velikim količinama rafinisanih žitarica i dodatog šećera izričito se ne preporučuje.³⁷⁻³⁹

Osobama sa DMT1 ili DMT2, koje uzimaju insulin tokom obroka, treba obezbijediti intenzivnu i kontinuiranu edukaciju o potrebi davanja insulina sa unosom ugljikohidrata. Za osobe čiji je raspored obroka ili potrošnja ugljikohidrata promjenljiv, važno je redovno savjetovanje koje će im pomoći da razumiju složeni odnos između unosa ugljikohidrata i potreba za insulinom. Pored toga, edukacija o korišćenju odnosa insulina i ugljikohidrata za planiranje obroka može im pomoći u efikasnoj modifikaciji doziranja insulina od obroka do obroka i poboljšanju kontrole glikemije.^{30,38-41}

Kontinuirani monitoring glukoze ili samokontrola glukoze u krvi treba da usmjeri donošenje odluka o primjeni dodatnog insulina. Za osobe sa fiksnim dnevnim rasporedom insulina, planiranje obroka treba da bude u skladu sa relativno fiksnim obrascem potrošnje ugljikohidrata s obzirom na vrijeme i količinu, uzimajući u obzir vrijeme djelovanja insulina.¹³

1.2.3. Proteini

Nema dokaza da će prilagođavanje dnevnog unosa proteina (obično 1-1,5 g/kg tjelesne težine /dan ili 15-20% ukupnih kalorija) poboljšati zdravlje osoba bez dijabetesne nefropatije. Takođe, nema podatka iz studija u pogledu idealne količine dijetalnih proteina za optimizaciju kontrole glikemije ili rizika od KVB.⁴²

Stoga ciljeve unosa proteina treba individualizovati na osnovu trenutnih načina ishrane. Pacijenti sa dijabetesnom nefropatijom (sa albuminurijom i ili

smanjenom brzinom glomerularne filtracije) trebalo bi da održavaju proteine u ishrani u preporučenom dnevnom unosu od 0,8 g/kg tjelesne mase dnevno. Dodatno smanjivanje količine dijetetskih proteina nije preporučljivo, jer ne mijenja glikemische ciljeve, kardiovaskularni rizik ili brzinu smanjenja stope glomerularne filtracije.⁴³

Kod osoba sa DMT2 unos proteina može pojačati ili povećati odgovor insulina na ugljikohidrate u ishrani.⁴⁴

Zbog toga treba izbjegavati upotrebu ugljikohidrata sa visokim sadržajem proteina (poput mlijeka i orašastih plodova) za liječenje ili sprečavanje hipoglikemije zbog potencijalno istovremenog porasta endogenog insulina. Preporučuje se konzumiranje ribe dva puta sedmično (sardina, skuša, losos, tunjevina), 1-2 puta sedmično čuretina i piletina bez kožice, ne više od 3-4 puta mjesečno junetina, svinjetina, jagnjetina, dvije porcije mlijeka dnevno, obranog mlijeka, jogurta, sira od obranog mlijeka, malo masnih proizvoda.

1.2.4. Masti

Podaci o idealnoj količini dijetetskih masti za osobe sa dijabetesom su kontroverzni. Novi dokazi sugeriraju da ne postoji idealan procenat kalorija iz masti za osobe sa dijabetesom ili rizikom od dijabetesa, a distribuciju makronutrijenata treba individualizovati u skladu sa načinom ishrane, sklonostima i metaboličkim ciljevima pacijenta.¹³

Vrsta konzumiranih masti je važnija od ukupne količine masti kada se posmatraju metabolički ciljevi i rizik od KVB. Preporučuje se da procenat ukupnih kalorija iz zasićenih masti bude ograničen.⁴⁵

Višestruka randomizovana kontrolisana ispitivanja, uključujući pacijente sa DMT2, izvjestila su da mediteranski način ishrane, bogat polinezasićenim i mononezasićenim mastima, može poboljšati kontrolu glikemije i lipida u krvi.⁴⁷

Sistematski pregled studija je pokazao da dijetetski suplementi sa n-3 masnim kiselinama nisu poboljšali kontrolu glikemije kod osoba sa DMT2.³²

Randomizovana kontrolisana ispitivanja takođe ne podržavaju primjenu n-3 suplemenata za primarnu ili sekundarnu prevenciju KVB.⁴⁸

Osobama sa dijabetesom treba savjetovati da slijede smjernice za opštu populaciju za preporučeni unos zasićenih masti, holesterola i transmasti.³⁷

Zasićene masne kiseline trebalo bi da osiguraju do 10% dnevne energetske potrošnje, unos holesterola do 200 mg dnevno te unos mononezasićenih i višestruko nezasićenih masnih kiselina s posebnim naglaskom na omega-3 i omega 6 masne kiseline. Generalno, treba izbjegavati transmasti. Pored toga, kako se zasićene masti progresivno smanjuju u ishrani, treba ih zamijeniti nezasićenim mastima, a ne rafiniranim ugljenim hidratima.⁴⁶

1.2.5. Mikronutrijenti i dodaci

Nema jasnih dokaza o koristi od biljnih ili nebiljnih, odnosno vitaminskih ili mineralnih dodataka za osobe sa dijabetesom.¹³

Primjena metformina je povezana sa nedostatkom vitamina B12, prema izvještaju iz Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS), te se sugerise periodično ispitivanje nivoa vitamina B12 kod pacijenata koji uzimaju metformin, posebno kod onih sa anemijom ili perifernom neuropatijom.⁴⁹

Rutinsko dodavanje antioksidanata, kao što su vitamini E i C i karoten, se ne savjetuje zbog nedostatka dokaza o efikasnosti i dugoročnoj sigurnosti.

Pored toga, nema dovoljno dokaza koji podržavaju rutinsku upotrebu biljnih dodataka i mikroelemenata, kao što su cimet¹³⁸, kurkumin, vitamin D⁵⁰, aloe vera ili hrom, za poboljšanje glikemije kod osoba sa dijabetesom.^{13,50}

Međutim, multivitamini mogu biti potrebni za posebne populacije, uključujući trudnice ili dojilje, starije osobe, vegetarijance i osobe koji se drže dijete sa vrlo malo kalorija ili ugljikohidrata.

Natrijum

Osobama sa dijabetesom se savetuje da ograniče potrošnju natrijuma na 2.300 mg/dan.¹³

Ne preporučuje se ograničenje ispod 1.500 mg, čak ni za pacijente sa hipertenzijom.¹³⁵

Alkohol

Umjereni unos alkohola nema velike štetne efekte na dugoročnu kontrolu glikemije kod osoba sa dijabetesom. Rizici povezani sa konzumacijom alkohola uključuju hipoglikemiju i/ili odloženu hipoglikemiju, posebno za one koji koriste insulin ili insulinske sekretagoge, povećanje tjelesne težine i hiperglikemiju, za one koji konzumiraju prekomjerne količine alkohola.^{13,51} Osobe sa dijabetesom mogu slijediti iste smjernice kao i osobe bez dijabetesa ako odluče da konzumiraju alkohol. Za žene se preporučuje ne više od jednog pića dnevno, a za muškarce ne više od dva pića dnevno. Jedno piće je jednakо pivu od 12 oz, čaši vina od 5 oz ili 1,5 oz destilovanih alkoholnih pića.

Nutritivni zaslađivači

Za osobe sa dijabetesom nutritivni zaslađivači koji sadrže malo ili nimalo kalorija mogu biti prihvatljiva zamjena za hranljive zaslađivače koji sadrže kalorije, kao što su šećer, med i agava sirup, kada se konzumiraju umjerenog. Iako se čini da upotreba nehranljivih zaslađivača ima značajan uticaj na kontrolu glikemije, oni mogu smanjiti ukupan unos kalorija i ugljikohidrata.⁵² Za osobe koje redovno konzumiraju pića zaslađena šećerom, niskokalorični ili nezaslađeni napitak može poslužiti kao kratkoročna zamjena ali, sveukupno, ljudi je potrebno savjetovati da smanje i zaslađena i neslađena pića i koriste druge alternative, sa naglaskom na unosu vode.⁵³

1.3. FIZIČKA AKTIVNOST U DIJABETESU

Fizička aktivnost je opšti pojam koji uključuje sva kretanja koja povećavaju potrošnju energije i važan je dio plana upravljanja dijabetesom. Vježba je specifičniji oblik fizičke aktivnosti koji je strukturisan i dizajniran da poboljša fizičku spremnost. Važne su i fizička aktivnost i vježbanje. Dokazano je da vježbanje poboljšava kontrolu glukoze u krvi, smanjuje kardiovaskularne faktore rizika, doprinosi gubitku težine i poboljšava ukupno blagostanje.⁵⁴

Sedanternost ili životni stil sa nedovoljnim fizičkim aktivnostima, predstavlja jedan od najznačajnijih globalnih zdravstvenih rizika po čovječanstvo koji pogađa sve uzraste i glavni je uzrok lošijeg kvaliteta života, suvišnog razbolijevanja i prernog umiranja. Multidisciplinarne naučne studije su pokazale linearan odnos između stepena opšte fizičke sposobnosti, mjerene maksimalnom

kiseoničkom potrošnjom (VO_{2max}) i sposobnosti metaboličkog sistema za proizvodnju energije. Pokazano je da se fizičke vježbe i metabolički procesi mogu uporediti odnosom VO_{2max} i insulinske rezistencije. Nisku aerobnu sposobnost treba tretirati kao samostalan faktor rizika za zdravlje, nastanak DMT2 i ateroskleroze. Fizička aktivnost, adekvatno primijenjena, predstavlja fiziološki stimulator u aktiviranju gotovo svih organskih sistema, hormonskih i metaboličkih procesa koji uvećava funkcionalnu sposobnost organizma. Mjera te sposobnosti izražava se u internacionalnim jedinicama (VO_{2max}), što označava maksimalnu kiseoničku potrošnju organizma, izraženu u ml/kg/min. Fizička aktivnost se zbog svog značaja ubraja u osnovne principe liječenja dijabetesa. Redovna fizička aktivnost povećava insulinsku senzitivnost, metaboličku regulaciju glikemije (HbA1c) i lipoproteinski profil, smanjuje ostale rizike za kardiovaskularne bolesti i rizik od nastanka hroničnih dijabetesnih komplikacija te pozitivno utiče na psihičko stanje pacijenta.

Fizička aktivnost se smatra najznačajnijim faktorom u terapiji i prevenciji oboljenja koja u osnovi sadrže aterosklerotske promjene. Značajna je u prevenciji DMT2, a kod oboljelih od DMT1 može produžiti trajanje remisije („medeni mjesec“). Nivo aerobne sposobnosti direktno utiče na povećanje broja i senzitivnost ćelijskih receptora za insulin, a održavanjem optimalnog nivoa aerobne sposobnosti značajno se ublažavaju i anuliraju nepovoljni efekti starenja na insulinske receptore. Primjena individualno dozirane i programirane fizičke aktivnosti umjerenog intenziteta ima za cilj povećanje nivoa opšte aerobne sposobnosti (VO_{2max}) i održavanje srednjeg nivoa aerobne sposobnosti.

Fizičku aktivnost je potrebno programirati i prilagoditi biološkim karakteristikama pacijenta kao što su: pol, godine starosti, funkcionalno stanje organizma prije primjene fizičke aktivnosti (nivo aerobne sposobnosti VO_{2max}) te opšte zdravstveno stanje (primarno, kardio-respiratori sistem i kontrola regulacije metaboličkih procesa).

Fizička aktivnost ima mnogobrojne korisne efekte. Ona povećava biološku aktivnost insulina, kao i broj i osjetljivost receptora na insulin; snižava glikemiju i povećava insulinsku osjetljivost; poboljšava lipidni profil; povećava kolateralnu cirkulaciju i smanjuje viskoznost krvi; smanjuje krvni pritisak i usporava rad srca; reguliše tjelesnu težinu; povećava transport kiseonika povećanjem 2,3 difosfoglicerata; poboljšava kondiciju i radnu sposobnost i ima povoljan uticaj na psihičko stanje pacijenta.

1.3.1. Opšte preporuke za fizičku aktivnost kod osoba sa dijabetesom

- a) Prije početka vježbanja potrebno je procijeniti stanje kardiovaskularnog sisistema, stepen metaboličke kontrole i vrstu terapije zbog mogućeg hipoglikemijskog efekta.
- b) Napraviti kompletну kliničku i laboratorijsku obradu, EKG u mirovanju.
- c) Važno je procijeniti postojanje hroničnih dijabetesnih komplikacija. Potreban je oprez kod proliferativne dijabetesne retinopatije, uznapredovale nefropatije te autonomne i periferne neuropatije.
- d) Umjernu fizičku aktivnost provoditi svakog dana, a intenzivniju (40-70 VO₂ max) 3x sedmično u trajanju od 30 do 60 minuta.
- e) Poštovati pravila zagrijavanja i opuštanja na početku i završetku vježbe.
- f) Nositi prikladnu obuću i kontrolisati stopala.
- g) Pridržavati se preporuka radi sprečavanja akutnih komplikacija (hipoglikemija, hiperglikemija i ketoacidoza).

Umjerene do intenzivne aerobne aktivnosti povezane su sa znatno nižim kardiovaskularnim i ukupnim rizicima smrtnih ishoda i kod DMT1 i DMT2. Dokazano je da je strukturisano vežbanje u trajanju od najmanje osam nedjelja snizilo HbA1c u prosjeku za 0,66% kod osoba sa DMT2, čak i bez značajne promjene u BMI.⁵⁵

Postoje značajni dokazi i o zdravstvenim prednostima redovnog vježbanja za osobe sa DMT1 kao povećana kardiovaskularna sposobnost, veća mišićna snaga i poboljšana osjetljivost na insulin.⁵⁶

Fizičku aktivnost i vježbanje treba preporučiti i svim osobama sa dijabetesom kao dio upravljanja glikemijom i ukupnim zdravljem. Preporuke bi trebalo da budu prilagođene specifičnim potrebama svakog pojedinca.⁵⁷

1.3.2. Učestalost i vrsta fizičke aktivnosti

U terapiji fizičkom aktivnošću kod osoba sa dijabetesom neophodno je primijeniti sljedeće programe uvođenja i sprovođenja ovog tretmana.⁵⁷

Uvođenje terapije (početno opterećenje)

- Program

1. Opterećenje: 50-55% maksimalnog aerobnog kapaciteta (VO_{2max}) ili 70% maksimalne frekvencije srčanog rada prilagođene godinama (220 - godine starosti)
2. Trajanje: 20 do 30 minuta
3. Učestalost: najmanje tri puta nedjeljno (sa pauzama)
4. Prilagođavanje: 5-10 minuta na početku i na kraju (10-15 min. u DMT2)
5. Vrsta aktivnosti: hodanje, trčanje, plivanje, vožnja bicikla i druge aktivnosti u kojima je angažovana velika grupa mišića.

Sprovodenje terapije (maksimalno opterećenje)

- Program
 1. Opterećenje: 60-80% maksimalnog aerobnog kapaciteta (VO_{2max}) ili 85% maksimalne frekvencije srčanog rada, prilagođene godinama (220 - godine starosti)
 2. Trajanje: 30 do 60 minuta
 3. Učestalost: 3-5 puta nedjeljno (3-4 u DMT2)
 4. Prilagođavanje: 5-10 minuta na početku i na kraju (10-15 min. u DMT2)
 5. Vrsta aktivnosti: hodanje, trčanje, plivanje, vožnja bicikla

Osobe sa dijabetesom treba da redovno izvode aerobne vježbe i vježbe otpora. Kod odraslih osoba sa DMT2 epizode aerobnih aktivnosti trebalo bi da traju idealno najmanje 10 minuta, sa ciljem povećanja na 30 minuta dnevno ili više većinu dana u nedjelji. Svakodnevno vježbanje, ili bar nedozvoljavanje da protekne više od dva dana između vježbanja, preporučuje se za smanjenje insulinske rezistencije, bez obzira na tip dijabetesa.⁵⁸ Vremenom, aktivnosti bi trebalo da napreduju u intenzitetu, učestalosti i /ili trajanju do najmanje 150 minuta vježbanja umjerenog intenziteta nedjeljno. Odrasli koji mogu da trče 9,7 km /h najmanje 25 minuta mogu u dovoljnoj mjeri da iskoriste aktivnost kraćeg intenziteta (75 min./nedjeljno).⁵⁷

Mnoge odrasle osobe, uključujući većinu sa DMT2, koje ne mogu ili ne žele da učestvuju u tako intenzivnim vježbama, trebalo bi da se bave umjerenim vježbanjem tokom preporučenog trajanja. Odrasle osobe sa dijabetesom treba da imaju 2-3 treninga nedjeljno sa vježbama otpora.⁵⁹

Iako teži trening otpora na mašinama sa slobodnim tegovima i tegovima može poboljšati kontrolu glikemije i snagu, preporučuje se trening otpora bilo kog

intenziteta kako bi se poboljšala snaga, ravnoteža i sposobnost bavljenja svakodnevnim aktivnostima tokom cijelog životnog vijeka.⁵⁹

Noviji dokazi ukazuju da sve pojedince, uključujući i one sa dijabetesom, treba podsticati da smanje vrijeme provedeno u neaktivnosti (npr. rad za računarom, gledanje televizije) prekidanjem epizoda sedentarnosti (30 minuta) kratkim stajanjem, hodanjem ili obavljanjem drugih laganih fizičkih aktivnosti.⁶⁰ Izbjegavanje produženih perioda sedanternosti može pomoći u prevenciji DMT2 kod rizičnih osoba, kao i u kontroli glikemije kod osoba sa dijabetesom. Širok spektar aktivnosti, uključujući jogu, tai chi i druge vrste aktivnosti, može imati značajan uticaj na HbA1c, fleksibilnost, mišićnu snagu i ravnotežu.^{54,61,62}

Vježbe fleksibilnosti i ravnoteže mogu biti posebno važne kod starijih osoba sa dijabetesom kako bi se održao opseg pokreta, snage i ravnoteže.⁵⁷

1.3.3. Fizička aktivnost i kontrola glikemije

Klinička ispitivanja pružila su snažne dokaze o smanjenju vrijednosti HbA1c pri provođenju treninga otpora kod starijih osoba sa DMT2 i za dodatnu korist od kombinovanih aerobnih vježbi i vježbi otpora.⁶³

Ako nije kontraindikованo, pacijente sa DMT2 treba podsticati da rade najmanje dvije sedmice vježbe otpora (vježbanje sa slobodnim tegovima ili mašinama za dizanje tegova), pri čemu se svaka sesija sastoji od najmanje jednog skupa od pet ili više različitih vježbi otpora koje uključuju velike mišićne grupe.⁶⁴

Ženama sa već postojećim dijabetesom, posebno DMT2 i onima koji imaju rizik ili već imaju gestacijski dijabetes melitus, treba savjetovati da se redovno bave umjerenom fizičkom aktivnošću prije i tokom trudnoće.⁵⁷

Preporuke za fizičku aktivnost kod osoba sa DMT1 i DMT2 liječenih insulinom i/ili betacitotropnim lijekovima

1. Potrebno je kontrolisati glukozu u krvi neposredno prije i nakon vježbanja te tokom vježbanja ako ono duže traje .
2. Vježbe provoditi jedan sat poslije obroka, jer je tada rizik od hipoglikmije najmanji .
3. Prije planiranog vježbanja smanjiti uobičajenu dozu brzodjelujućeg insulina za obrok za 30% do 50% .

4. Izbjegavati ubrzgavanje insulina u dijelove tјela čiji mišići aktivno sudjeluju u vježbanju (noge, ruke), nego ga ubrizgati u potkožno tkivo stomaka ili sjedalnog predjela.
5. Ako je nivo glukoze u krvi prije vježbanja:
 $<4,4 \text{ mmol/l}$ uzeti dodatni obrok od 20 do 40 uglikohidrata prije ili tokom vježbanja .
 $>13,8 \text{ mmol/L}$ uz pozitivne ketone u urinu ili $>16,6 \text{ mmol/L}$ sa pozitivnim ketonima u urinu ili bez njih, izbjegavati vježbanje do postizanja zadovoljavajuće glikemije.
6. Poslije vježbanja pojesti međuobrok ili noćni obrok radi sprečavanja kasnije hipoglikemije.

1.3.4. Evaluacija prije vježbanja

Evaluacija fizičke aktivnosti je značajna i podrazumijeva da se prije programa detaljno procijeni zdravstveno stanje pacijenta u smislu: kontrole glikemije; postojanja hroničnih komplikacija dijabetesa; stanja kardiovaskularnog sistema. Kod pacijenata starijih od 45 godina potrebno je uraditi EKG i test opterećenja.

Rizici fizičke aktivnosti su: hipoglikemija tokom ili nakon fizičke aktivnosti i nakon 24 h; povećana stopa apsorpcije injiciranog insulinu te je zato potrebno izbjegavati injiciranje insulinu u ekstremite; potrebna dodatna njega stopala.

U odnosu na fizičku aktivnost postoje dva pristupa: umjerena svakodnevna aktivnost ili veća aktivnost tri puta nedjeljno.

Kod pacijenata liječenih insulinom, ali i preparatima sulfonilureje, mora se voditi računa o izbjegavanju hipoglikemije tokom fizičke aktivnosti.

Preporuke:

1. Svim osobama sa dijabetesom treba savjetovati umjerenu fizičku aktivnost kao trajnu naviku (npr. šetnje).
2. Potrebno je prilagoditi fizičku aktivnost individualno.

Komponente individualnog doziranja fizičke aktivnosti su: intenzitet fizičke aktivnosti, trajanje, učestalost vježbanja, vrsta fizičke aktivnosti, dužina primjene programa fizičke aktivnosti.

Preporuke:

1. Prije uvođenja terapije fizičkom aktivnošću u dijabetesu potrebno je sagledati fizičku spremnost i navike pacijenta.

2. Prije uvođenja terapije fizičkom aktivnošću potrebno je analizirati:
 - spontanu dnevnu aktivnost (odlazak i dolazak iz škole, studija, posla)
 - sportsku i rekreativnu aktivnost
 - mogućnost kontinuirane primjene planirane fizičke aktivnosti.

Stanja u kojima fizičku aktivnost ne treba izvoditi:

- Insuficijencija kardiovaskularnog sistema (poseban oprez kod asimptomatskih oblika)
- Stanja loše metaboličke kontrole (glikemija 15 do 20 mmol/l)

Metabolička dekompenzacija (glikemija >20,0 mmol/l + ketonurija)

- intenzivirana insulinska terapija gdje nije egzaktno urađena adaptacija doze i korekcija ishrane.

Poseban oprez je potreban kod izbora mjesta aplikacije insulina, oblik i vrijeme fizičke aktivnosti u odnosu na zadnji bolus, raspored obroka i eventualna akutna promjena režima insulinske terapije.

Kontraindikacije za fizičku aktivnost su: adinamija, dehidratacija, loše opšte stanje, ketaoacidoza, prisutnost komplikacija, kao proliferativna retinopatija, period od tri sedmice nakon laserfotokoagulacije.

Prema izveštaju ADA „Skrining na bolest koronarnih arterija kod pacijenata sa dijabetesom“ rutinsko testiranje asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom se ne preporučuje.⁶⁴

Međutim, ljekari treba da uzmu pažljivu anamnezu, procijene kardiovaskularne faktore rizika i budu svjesni atipične simptomatologije oboljenja koronarnih arterija kod pacijenata sa dijabetesom.

Visokorizične pacijente treba podsticati da počnu sa kratkim periodima vježbanja niskog intenziteta i polako povećavaju intenzitet i trajanje u skladu njihovom tolerancijom.

Potrebno je prepoznati pacijente koji imaju kontraindikaciju za određene vrste vježbanja ili moguću bolest, poput nekontrolisane hipertenzije, neliječene proliferativne retinopatije, autonomne neuropatije, periferne neuropatije i ulkusa na nogama ili Charcot-ovog stopala.

Treba uzeti u obzir i starost pacijenta i nivo prethodne fizičke aktivnosti. Ljekar treba da prilagodi režim vježbanja potrebama pojedinca. Pacijenti sa

komplikacijama zahtijevaju detaljniju procjenu prije započinjanja programa vježbanja.⁶⁵

1.3.5. Hipoglikemija

Kod osoba koje uzimaju insulin i/ili insulinske sekretagoge, fizička aktivnost može prouzrokovati hipoglikemiju ako doza lijeka ili potrošnja ugljikohidrata nisu promijenjeni. Ovi pacijenti treba da unesu dodatne ugljikohidrate ako su nivoi glukoze prije vežbanja 90 mg /dL (5,0 mmol/L), u zavisnosti od toga da li su u stanju da smanje doze insulina tokom treninga (kao što je slučaj kod primjene insulinske pumpe ili smanjena doza insulina prije vežbanja) koje je vrijeme dnevnog vježbanja te intenzitet i trajanje aktivnosti.^{57,65}

Kod nekih pacijenata može doći do hipoglikemije nakon vježbanja i ona može trajati nekoliko sati zbog povećane osjetljivosti na insulin. Hipoglikemija je rijeda kod pacijenata sa dijabetesom koji se ne liječe insulinom ili sekretagogama insulina i u ovim slučajevima se obično ne savjetuju rutinske preventivne mjere za hipoglikemiju. Intenzivne aktivnosti mogu povećati nivo glukoze u krvi, umjesto da ih smanje, posebno ako su nivoi glukoze prije vježbanja povišeni.⁵⁶

Zbog varijacija u glikemijskom odgovoru na vježbanje, pacijente treba edukovati da kontrolišu nivo glukoze u krvi prije i poslije vježbanja i razmotre potencijalne produžene efekte vježbanja, u zavisnosti od intenziteta i trajanja.

1.3.6. Vježba u prisustvu mikrovaskularnih komplikacija

Retinopatija

Ako je prisutna proliferativna dijabetesna retinopatija ili teška neproliferativna dijabetesna retinopatija, tada aerobne ili vježbe sa otporom velikog intenziteta mogu biti kontraindikovane zbog rizika od izazivanja krvarenja u staklastom tijelu ili odvajanja mrežnjače. Potrebna je konsultacija sa oftalmologom prije nego što se pacijenti uključe u intenzivan režim vježbanja.

Periferna neuropatija

Smanjen osjećaj i viši prag bola u ekstremitetima mogu rezultovati povećanim rizikom od povrede kože, infekcije i Charcot-ove destrukcije zglobova prilikom nekih oblika vježbanja. Zbog toga bi trebalo da se izvrši temeljna procjena da se

osigura da neuropatija ne mijenja kinestetičke ili proprioceptivne senzacije tokom fizičke aktivnosti, posebno kod pacijenata sa teškom polineuropatijom. Studije su pokazale da kod osoba sa perifernom neuropatijom koje koriste odgovarajuću obuću hodanje umjerenog intenziteta vjerovatno neće dovesti do povećanog rizika ulkusa stopala ili reulceracije.⁶⁶ Pored toga, pokazano je da 150 minuta umjerenog vježbanja nedjeljno poboljšava ishode kod pacijenata sa predijabetičnom neuropatijom.⁶⁷ Sve osobe sa perifernom neuropatijom treba da nose odgovarajuću obuću i svakodnevno pregledavaju stopala kako bi rano otkrile lezije.

Autonomna neuropatija

Autonomna neuropatija može povećati rizik od povrede tokom vježbanja ili neželjenih događaja sa smanjenom reakcijom srca na vježbanje, posturalnom hipotenzijom, oštećenom termoregulacijom, oštećenim noćnim vidom uslijed oštećenja papilarne reakcije i većom podložnošću hipoglikemiji.⁶⁷

Kardiovaskularna autonomna neuropatija je takođe nezavisni faktor rizika za kardiovaskularnu smrt i nijemu ishemiju miokarda. Zbog toga bi osobe sa dijabetesnom autonomnom neuropatijom trebalo da budu podvrgnute pregledu srca prije nego što započnu intenzivnije fizičke aktivnosti od uobičajenih.

Dijabetesna nefropatija

Fizička aktivnost može naglo povećati izlučivanje albumina u urinu. Međutim, nema dokaza da veliki intenzitet vježbanja ubrzava napredovanje dijabetesne nefropatije, a i čini se da uopšte nema potrebe za određenim ograničenjima vježbanja za osobe sa dijabetesnom nefropatijom.⁶⁸

1.3.7. Prestanak pušenja

Pušači sa dijabetesom i oni koji su izloženi pasivnom pušenju imaju povećani rizik od KVB, prerane smrti, mikrovaskularnih komplikacija i lošije kontrole glikemije u poređenju sa nepušačima.⁶⁹ Pušenje može imati ulogu u razvoju DMT2.⁷⁰

Brojni veliki randomizovani klinički pokusi pokazali su efikasnost i isplativost kratkog savjetovanja o prestanku pušenja, uključujući upotrebu telefonskih linija za odvikavanje, pri edukaciji o smanjenju upotrebe duvana.

Pokazalo se da je farmakološka terapija, primijenjena u cilju prestanka pušenja, kod osoba sa dijabetesom efikasna,⁷¹ a za pacijente motivisane da prestanu sa pušenjem, dodavanje farmakološke terapije savjetovanju je efikasnije od bilo kog liječenja ponaosob.⁷²

Posljednjih godina e-cigarete su stekle popularnost zbog percepcije da je upotreba e-cigareta manje štetna od redovnog pušenja.⁷³

Međutim, u svjetlu nedavnih dokaza Centra za kontrolu i prevenciju bolesti o pojavi smrtnih slučajeva povezanih sa upotrebom e-cigareta, nijednoj osobi ne treba savjetovati da koristi e-cigarete, bilo kao način za odvikavanje od pušenja ili kao rekreacionu drogu.⁷⁴

LITERATURA:

1. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2126–2140.
2. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care* 2015;38:1372–1382.
3. Marrero DG, Ard J, Delamater AM, et al. Twenty-first century behavioral medicine: a context for empowering clinicians and patients with diabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2013;36:463–470.
4. L, Maryniuk M, Beck J, et al.; 2012 Standards Revision Task Force. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care* 2013;37(Suppl. 1):S144–S153.
5. Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns* 2016;99:926–943.
6. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD RR. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2: CD003417.
7. Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes selfmanagement training. *Diabetes Educ* 2008;34: 815–823 22. He X, Li J, Wang B, et

- al. Diabetes selfmanagement education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55: 712–731.
8. He X, Li J, Wang B, et al. Diabetes selfmanagement education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55: 712–731.
9. Strawbridge LM, Lloyd JT, Meadow A, Riley GF, Howell BL. One-year outcomes of diabetes self-management training among Medicare beneficiaries newly diagnosed with diabetes. *Med Care* 2017;55:391–397.
10. McGrail KM et al. Virtual Visits and Patient-Centered Care: Results of a Patient Survey and Observational Study. *J Med Internet Res.* 2017; 19(5): e177.
11. Malasanos T MD and Ramnitz MS. Diabetes Clinic at a Distance: Telemedicine Bridges the Gap. *Diabetes Spectrum* 2013 Nov; 26(4): 226-231..
12. Popović-Pejičić S, Soldat-Stanković V, Malešević G, Dunović S. The effect of functional insulin therapy in glycaemic parameters in type I Diabetes Mellitus. *Curr Top Neurol Psych Relat Discip.* 2011;Vol 19, No 2:7-14.
13. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2019;42:731–75.
14. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–270.
15. Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: the role of medical nutrition therapy and registered dietitian nutritionists in the preventionand treatment of prediabetes and type 2 diabetes. *J Acad Nutr Diet* 2018;118:343–353.
16. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:1659–1679 58.
17. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017;105: 1462–1473.
18. Boucher JL. Mediterranean eating pattern. *Diabetes Spectr* 2017;30:72–76
19. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:239–252.
20. Karter AJ, Lipska KJ, O'Connor PJ, et al.; SUPREME-DM Study Group. High rates of severe hypoglycemia among African American patients with diabetes: the surveillance, prevention, and Management of Diabetes Mellitus (SUPREMEDM) network. *J Diabetes Complications* 2017;31: 869–873.

21. Pawlak R. Vegetarian diets in the prevention and management of diabetes and its complications. *Diabetes Spectr* 2017;30:82–88.
22. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. Accessed 1 November 2019. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>.
23. Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, et al. The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: a comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. *Patient Educ Couns* 2016;99:1368–1376.
24. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;163:437–451.
25. Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJV, et al. Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 2014;37:3309–33.
26. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297–2304.
27. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes* 2017;7:304.
28. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:667–679.
29. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312:923–933.
30. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:746.
31. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89: 518–524.
32. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35:434–445.

33. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2009;1:CD006296.
34. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, et al. Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: an open-label, non-randomized, controlled study. Diabetes Ther 2018;9:583–612.
35. van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with type 2 diabetes. Diabet Med 2016;33: 148–157.
36. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2017;131: 124–131.
37. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans 2015-2020, Eighth Edition, 2015. Accessed 1 November 2019. Available from <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
38. Nansel TR, Lipsky LM, Liu A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. Am J Clin Nutr 2016; 104:81–87.
39. Katz ML, Mehta S, Nansel T, Quinn H, Lipsky LM, Laffel LMB. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: differences by insulin regimen. Diabetes Technol Ther 2014;16:512–518.
40. Rossi MCE, Nicolucci A, Di Bartolo P, et al. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an openlabel, international, multicenter, randomized study. Diabetes Care 2010;33:109–11.
41. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2:133–140.
42. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care 2014;37: 2864–2883.
43. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2008;88: 660–666.
44. Layman DK, Clifton P, Gannon MC, Krauss RM, Nuttall FQ. Protein in optimal health: heart disease and type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 2008; 87:1571S–1575S.
45. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. JAMA Intern Med 2016;176: 1134–1145.
46. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al.; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation 2017;136:e1–e23.
47. Jacobson, TA, Maki KC, Orringer CE, et al.; NLA Expert Panel. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. J Clin Lipidol 2015; 9(Suppl.):S1–S122.

48. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309–318.
49. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1754–1761.
50. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:205–232.
51. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016;133: 187–225.
52. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D Jr, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017;88:22–33.
53. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, et al.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Stroke Council. Low-calorie sweetened beverages and cardiometabolic health: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e126–e140.
54. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC, U.S. Department of Health and Human Services, 2018.
55. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218–1227.
56. Peters AL, Laffel L (Eds). American Diabetes Association/JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013.
57. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39: 2065–2079.
58. Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a metaanalysis. *Obes Rev* 2015;16:942–961.
59. U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical activity guidelines for Americans: index. Accessed 1 November 2019. Available from <http://www.health.gov/paguidelines/default.aspx>.
60. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, et al. Benefits for type 2 diabetes of interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities. *Diabetes Care* 2016;39:964–972.

61. Cui J, Yan J-H, Yan L-M, Pan L, Le J-J, Guo Y-Z. Effects of yoga in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2017;8:201–209.
62. Lee MS, Jun JH, Lim H-J, Lim H-S. A systematic review and meta-analysis of tai chi for treating type 2 diabetes. *Maturitas* 2015;80:14–23.
63. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253–2262.
64. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729–2736
173. Colberg SR. Exercise and Diabetes: A Clinician’s Guide to Prescribing Physical Activity. 1st ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013.
65. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639–653.
66. Lemaster JW, Reiber GE, Smith DG, Heagerty PJ, Wallace C. Daily weight-bearing activity does not increase the risk of diabetic foot ulcers. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1093–1099.
67. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:1294–1299.
68. Colberg SR. Exercise and Diabetes: A Clinician’s Guide to Prescribing Physical Activity. 1st ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013.
69. Sliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14:265–276.
70. Liu X, Bragg F, Yang L, et al.; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Smoking and smoking cessation in relation to risk of diabetes in Chinese men and women: a 9-year prospective study of 0.5 million of 0.5 million people. *Lancet Public Health* 2018;3:e167–e176.
71. Tonstad S, Lawrence D. Varenicline in smokers with diabetes: a pooled analysis of 15 randomized, placebo-controlled studies of varenicline. *J Diabetes Investig* 2017;8: 93–100.
72. West R. Tobacco smoking: health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health* 2017;32:1018–1036.
73. Pericot-Valverde I, Gaalema DE, Priest JS, Higgins ST. E-cigarette awareness, perceived harmfulness, and ever use among U.S. adults. *Prev Med* 2017;104:92–99.
74. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of lung injury associated with e-cigarette use, or vaping, 2019. Accessed 27 September 2019. Available from <https://www.cdc.gov/tobacco/basicinformation/e-cigarettes/severe-lung-disease.html>.

1.4. SAMOKONTROLA U DIJABETESU

1.4.1. Samokontrola glukoze u krvi

Primjena tehnologije u dijabetesu, zajedno sa edukacijom i samokontrolom, može poboljšati život i zdravlje osoba koje žive sa dijabetesom.

Istoriski gledano, tehnologija u dijabetesu je podijeljena u dvije glavne kategorije: primjena insulina putem šprice, olovke ili insulinskom pumpom i kontrola glukoze u krvi putem mjerača glikemije (SMBG) ili kontinuiranog monitora glikemije (CGM). U novije vrijeme tehnologija u dijabetesu proširila se na hibridne uređaje koji istovremeno nadgledaju glukozu i isporučuju insulin, neki automatski, kao i softver koji služi kao medicinski uređaj, pružajući podršku pacijentima za upravljanje dijabetesom.

Glavna klinička ispitivanja pacijenata na insulinskoj terapiji uključivala su samokontrolu glukoze u krvi (SMBG) kao dio multifaktorskih intervencija da bi pokazala korist od intenzivne glikemijske kontrole u smanjenju dijabetesnih komplikacija.¹ Samokontrola glikemije je postala zlatni standard u liječenju i značajno sredstvo u intenziviranom režimu insulinske terapije. Samokontrola se savetuje zbog: edukacije vezane za efekte dijete i fizičke aktivnosti na glikemiju; postizanja adekvatne kontrole glikemije; poremećaja u zdravstvenom stanju koji uzrokuju promjene glikemije; podešavanja insulinske doze u slučaju hipoglikemije i hiperglikemije. Neophodna je procjena znanja i samotestiranja pacijenta: rezultatima HbA_{1c}; poređenjem sa rezultatima dobijenim na kontrolnim pregledima; provjera preko vođenja dnevnika. SMBG je sastavni dio efikasne terapije pacijenata koji primaju insulin, a posljednjih godina aktuelno je kontinuirano praćenje glukoze (CGM) kao metoda za procjenu njenog nivoa. Kontrola glukoze u krvi omogućava pacijentima da procijene svoj individualni odgovor na terapiju i da li se glikemijski ciljevi sigurno postižu. Integriranje rezultata u kontroli dijabetesa može biti korisno sredstvo za vođenje terapije medicinskom ishranom i fizičkom aktivnosti, sprečavanje hipoglikemije i prilagođavanje lijekova, posebno doza prandijalnog insulina. Specifične potrebe i ciljevi pacijenta treba da diktiraju učestalost i vrijeme SMBG ili razmatranje upotrebe CGM. Preciznost SMBG zavisi od instrumenta i korisnika pa je važno procijeniti tehniku praćenja svakog pacijenta kako u početku, tako i u redovnim intervalima nakon toga. Optimalna upotreba SMBG zahtijeva odgovarajući pregled i tumačenje podataka kako od strane pacijenta, tako i od strane ljekara,

kako bi se osiguralo da se podaci koriste efikasno i blagovremeno. Kod pacijenata sa DMT1 postoji korelacija između veće učestalosti SMBG i nižeg HbA1C.² Veoma je važno da pacijenti budu edukovani kako će postupiti u slučaju kada pri samokontroli zabilježe niske ili visoke vrijednosti glikemije. Među pacijentima koji najmanje jednom dnevno kontrolisu glikemiju, ustanovljeno je da mnogi ne preduzimaju mjere kada su rezultati glikemije visoki ili niski.³

Stoga je pacijente potrebno naučiti kako da koriste podatke SMBG za prilagođavanje unosa hrane, vježbanja ili farmakološke terapije kako bi postigli određene glikemische ciljeve. Učestalost provođenja SMBG treba preispitati prilikom svake rutinske kontrole kako bi se izbjeglo prekomjerno korišćenje, posebno ako se SMBG ne koristi efikasno za samokontrolu.³⁻⁵

Pacijenti na intenzivnim insulinskim režimima

SMBG je posebno važan za pacijente koji se liječe insulinom kako bi kontrolisali glikemiju i sprječili hipoglikemiju i hiperglikemiju. Većinu pacijenata koji koriste intenzivni režim insulinske terapije (višekratne injekcije insulina ili terapiju insulinskim pumpom) treba podsticati da procjenjuju nivo glukoze koristeći SMBG (i/ili CGM) prije obroka i užine, pred spavanje, povremeno poslije obroka, prije vježbanja, kod sumnje na nizak nivo glukoze u krvi, nakon terapije hipoglikemije, sve do normalizacije glikemije i prije i tokom vožnje.

Za mnoge pacijente koji koriste SMBG ovo će zahtijevati testiranje 6-10 puta dnevno, mada se individualne potrebe mogu razlikovati. Čak i praćenje glikemije šest puta dnevno ne može uočiti sve hiperglikemije niti hipoglikemije, konstantnu hiperglikemiju ili opasnu hipoglikemiju.

Studija baze podataka o gotovo 27.000 djece i adolescenata sa DMT1 pokazala je da je povećana dnevna učestalost SMBG bila značajno povezana sa nižim HbA1c (- 0,2% po dodatnom testu dnevno) i sa manje akutnih komplikacija.⁶

Pacijenti koji koriste bazalni insulin i/ili oralna sredstva

Dokazi su nedovoljni u pogledu toga kada treba preporučiti SMBG i koliko često je potrebna samokontrola kod pacijenata koji koriste bazalni insulin sa ili bez oralnih agensa.

Dokazano je, kod pacijenata koji koriste bazalni insulin, da procjena glukoze natašte sa SMBG te podešavanje doze insulina da bi se postigli glikemijski ciljevi, rezultuje nižim HbA1C.^{7,8}

Kod osoba sa DMT2 koje ne koriste insulin, rutinska kontrola glikemije može biti od ograničene dodatne kliničke koristi. Sama po sebi, čak i u kombinaciji sa edukacijom, pokazala je ograničeno poboljšanje ishoda.⁹⁻¹²

Međutim, nekim osobama kontrola glikemije može pružiti uvid u uticaj ishrane, fizičke aktivnosti i lijekova na nivo glikemije. Monitoring glikemije takođe može biti koristan u procjeni hipoglikemije, vrijednosti glikemije tokom interkurentne bolesti ili odstupanja između HbA1c i nivoa glikemije kada postoji sumnja da rezultat HbA1c možda neće biti pouzdan kod određenih osoba.

U jednogodišnjoj studiji u koju su uključeni pacijenti koji koriste insulin u terapiji, a koji su imali suboptimalnu početnu glikemiju, kod grupe obučene za primjenu strukturisanog SMBG smanjen je nivo HbA1C za 0,3% više u odnosu na kontrolnu grupu. Primjenjen je papirnat alat koji je korišćen najmanje kvartalno za prikupljanje i tumačenje SMBG profila od sedam tačaka praćenih tri uzastopna dana.¹³

Accu Chek®360 VIEW (Roche®) je napravljen za jednostavno korištenje sa ciljem postizanja bolje glikemiske kontrole pomoći inovativnih rješenja za praćenje glikemije tri uzastopna dana. Na orginalnom papiru pacijent bilježi vrijednosti glikemije prije i 2 h nakon obroka i noću, povezuje linijom tačke glikemije i pravi grafikon kretanja glikemije tokom tri dana i tri noći. Na ovaj način pacijenti lakše koriguju insulinsku terapiju, ali i dobijaju uvid o uticaju ishrane i fizičke aktivnosti na glikemiju.

Ovaj vid strukturisane edukacije i samokontrole glikemije uspješno je korišten kod pacijenata sa DMT2 na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KC Banja Luka od 2007. godine, a provedeno istraživanje je pokazalo značajno smanjenje HbA1c.¹⁴

Ispitivanje SMBG jednom dnevno nije pokazalo klinički ili statistički značajnu promjenu u HbA1c tokom jedne godine.¹³

Metaanalize sugerisu da primjena SMBG može smanjiti HbA1c za 0,25 - 0,3% za šest mjeseci, ali je efekat smanjen nakon 12 mjeseci u jednoj analizi.¹⁵⁻¹⁶

Smanjenja HbA1c bila su veća (20,3%) u istraživanjima gdje su korišteni strukturisani SMBG podaci za prilagođavanje lijekova, ali HbA1c nije značajno promijenjen bez tako strukturisanog prilagođavanja terapije dijabetesa.¹⁶

Glavni zaključak je da samo sprovođenje SMBG-a ne smanjuje nivo glukoze u krvi. Da bi bile korisne, dobijene informacije moraju biti integrisane u kliničke planove i planove samomenadžmenta dijabetesa.

1.4.2. Kontinuirani glukozni monitoring

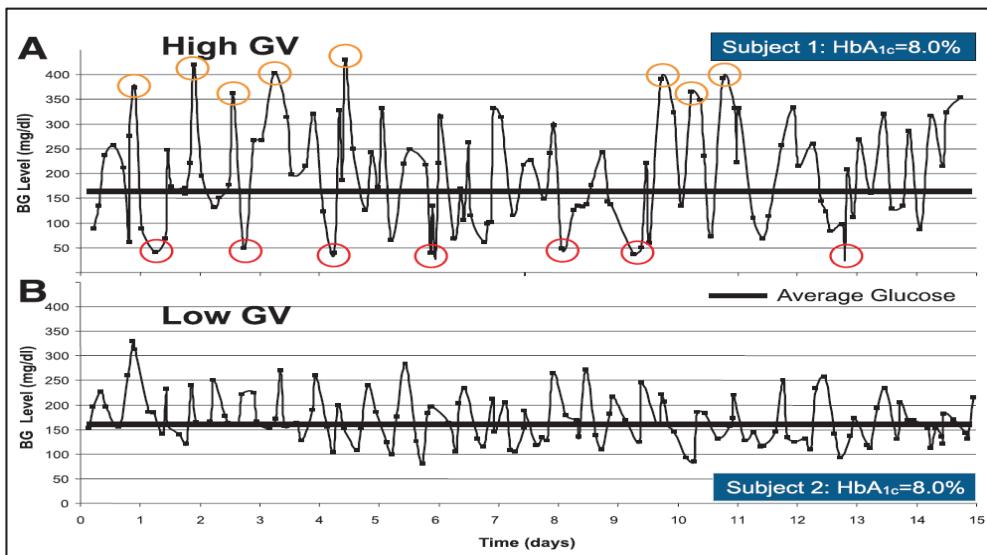
Sistem za kontinuirano praćenje glikemije predstavlja značajan napredak u tehnologiji i olakšava provođenje optimalne kontrole dijabetesa. Mnogobrojne studije su pokazale sigurnost i efikasnost primjene CGM u realnom vremenu i kod loše, ali i dobro kontrolisanih osoba sa DMT1.

CGM je monitor holter tipa koji omogućava automatsko mjerjenje glukoze u potkožnom intersticijalnom tkivu pomoću glukoznog senzora, kontinuirano svakih 10 sekundi, a prosjek mjerjenja se svakih pet minuta prikazuje na ekranu tokom 24 sata na dan. Transmiter, spojen sa senzorom, šalje podatke o vrijednosti glukoze na ekran aparata sa kojim je povezan. Kontinuirano praćenje glikemije je sredstvo, a ne terapijska intervencija. CGM-om se mjeri intersticijska glukoza, koja dobro korelira sa glukozom u plazmi. FDA je odobrila dva CGM uređaja za donošenje odluka o liječenju bez kalibracije ili potvrde SMBG.^{17,18}

Obilje podataka koje pruža CGM nudi više mogućnosti za detaljniju analizu podataka o pacijentima nego što je to ranije bilo moguće, pružajući dodatne informacije koje pomažu u postizanju glikemijskih ciljeva. CGM je neophodan za dobijanje ambulantnog profila glukoze i pružanje podataka o vremenu u opsegu („time in range“) procentu vremena provedenog iznad i ispod opsega i varijabilnosti glikemije.¹⁹

Glikemiska varjabilnost je izuzetno važna jer nepredvidive fluktuacije nivoa glukoze u krvi otežavaju optimizaciju doze insulina i postizanje željenih glikemijskih ciljeva. Glukovarijabilnost je povezana sa nizom komplikacija kao: hipoglikemije; smrtnost u jedinici intenzivne njegi; kognitivno oštećenje, smanjenje kvaliteta života; loše raspoloženje. Varijabilnost glikemije je snažan prediktor za hipoglikemije, dovodi do loše kontrole glikemije, čime se povećava rizik od opterećenja dijabetesom i loše komplijanse. Čini se da glukovarijabilnost

ima veći štetni efekat nego konstantna hiperglikemija na endotelnu funkciju i oksidativni stres, a time i na razvoj dijabetičkih komplikacija.¹⁹



Slika 3-1. Prikaz glikemiske varijabilnosti

Slika preuzeta iz: Kovatchev B, Cobelli C. Diabetes Care 2016;39:502–510.

Kao pouzdan znak za TIR se može koristiti 14-dnevni CGM sa 70% podataka ili potpun set CGM podataka u periodu od 10 dana. TIR i varijabilnost glukoze su povezani sa kliničkim ishodima i mikrovaskularnim komplikacijama. Za sniženje TIR-a od 10%, retinopatija se povećala za 64%, a mikroalbuminurija za 40%.^{20,21}

U četiri studije u koje je uključeno 545 pacijenata sa DMT1 je analizirana korelacija između TIR, CGM i HbA1c. Pokazana je zavisnost TIR i HbA1c:

70% $TIR^{3.9-10.0} \approx 7\% HbA1C$; 50% $TIR^{3.9-10.0} \approx 8\% HbA1C$; 10% $\Delta TIR^{3.9-10.0} \approx 0,5\% \Delta HbA1c$ ukoliko je ciljni raspon glikemije 3,9-10,0 mmol/l.

Kod ciljnog raspona glikemije 3,9-7,8 korelacija je : 70% $TIR^{3.9-7.8} \approx 6\% HbA1c$; 50% $TIR^{3.9-7.8} \approx 7\% HbA1c$; 10% $\Delta TIR^{3.9-7.8} \approx 0,5\% \Delta HbA1c$.²²

Kontrola glikemije uključuje balansiranje između ciljanog HbA1c, vremena u ciljanom rasponu glikemije (TIR) i učestalost hipoglikemija.

Korišćenje CGM uređaja u realnom vremenu i sa prekidima kod odraslih sa DMT2

Studije kod osoba sa DMT2 koje su koristile CGM uređaje su heterogene po dizajnu. U studijama su učesnici koristili bazalni insulin sam, insulin sa oralnim agensima ili oralne agense same. Studije samo sa višestrukim dnevnim injekcijama insulina (MDI) i studije sa osobama koje su koristile oralna sredstva sa insulinom ili bez njega pokazale su značajno smanjenje nivoa HbA1c.²³

Studija u kojoj su kod osoba sa DMT2 primjenjivane višestruke dnevne injekcije insulina i kontinuirano praćena glukoza u dijabetesu (DIAMOND) je pokazala smanjenje HbA1c, ali nije pokazala smanjenje hipoglikemije.²³

Studije kod osoba sa DMT2 na oralnim agensima sa ili bez insulina nisu pokazale smanjenje stope hipoglikemije.²² U jednoj studiji sa CGM kod osoba sa DMT2 na različitim režimima insulinske terapije i početnim HbA1c od 8,8%, nije primijećeno smanjenje HbA1c, ali je vrijeme provedeno u hipoglikemijskom opsegu smanjeno za 43%.²³

Neželjeni efekti CGM uređaja

Kod svih uređaja koji se apliciraju na kožu zabilježen je kontaktni dermatitis. U nekim slučajevima to je povezano sa prisustvom izobornil akrilata, koji je senzibilizator kože i može izazvati dodatno širenje alergijske reakcije.²⁴⁻²⁶

Insulinske pumpe

CSII (kontinuirana subkutana infuzija insulina) ili insulinske pumpe su dostupne u SAD već 40 godina. U RS su dostupne od 2008. god. Ovi uređaji isporučuju brzodjeljući insulin tokom dana kako bi pomogli u upravljanju nivoom glukoze u krvi. Većina insulinskih pumpi koristi cjevčice za isporuku insulina kroz kanilu, dok se nekoliko njih pričvršćuju direktno na kožu, bez cjevčica.

Većina studija koje su upoređivale MDI sa CSII bile su relativno male i kratkotrajne. Međutim, nedavni sistematski pregled i metaanaliza pokazali su da terapija insulinskim pumpama ima skromne prednosti za snižavanje HbA1c (20,30% [95% CI 20,58 do 20,02]) i za smanjenje ozbiljnih stopa hipoglikemije kod djece i odraslih.²⁷

Ne postoji konsenzus o odabiru oblika primjene insulina koji je najbolji za određenog pacijenta, a potrebno je istraživanje koje bi usmjerilo donošenje odluka.²⁸

Stoga se izbor MDI-a ili insulinske pumpe često zasniva na individualnim karakteristikama pacijenta i koja terapija će najvjerovaljnije imati koristi za pacijenta. Terapija pumpom može se uspješno započeti u vrijeme postavljanja dijagnoze dijabetesa.^{29,30}

Praktični aspekti započinjanja terapije insulinskom pumpom uključuju procjenu spremnosti pacijenta i porodice za prihvatanjem ove terapije. Iako ne postoji konsenzus o tome koje faktore treba uzeti u obzir kod odraslih ili pedijatrijskih pacijenata, izbor tipa pumpe i njena početna podešavanja, obrazovanje pacijenta/porodice radi potencijalnih komplikacija pumpe, prelazak sa MDI i uvođenje naprednih podešavanja pumpe.³¹

Komplikacije pumpe mogu biti uzrokovane problemima sa infuzijskim setovima (isticanje, začepljenje) koji pacijente izlažu riziku od ketoze i DKA, a samim tim se mora rano prepoznati i njime se upravljati;³² lipohipertrofija, ili rijedje, lipoatrofija;^{33,34} i infekcija na mestu pumpe.

Prekid terapije insulinskom pumpom danas je relativno rijedak. Učestalost se smanjila tokom posljednjih nekoliko decenija, a uzroci su se promijenili.^{35,36} Trenutni razlozi za odbacivanje su finansijski problemi, oštećenje pumpe, suboptimalna kontrola glikemije ili poremećaji raspoloženja, kao anksioznost ili depresija.³⁷

1.4.3. Insulinske pumpe kod osoba sa dijabetesom tipa 2 i drugim vrstama dijabetesa

Određeni pacijenti sa dugotrajnim DMT2, osobe koje su imale pankreatektomiju i/ili osobe sa cističnom fibrozom mogu imati koristi od terapije insulinskom pumpom. Ovo je individualna odluka i mora biti prilagođena potrebama i preferencijama pacijenta.

Starije osobe sa DMT1 imaju koristi od svakodnevne terapije insulinskom pumpom. Nema podataka koji ukazuju na to da mjerjenje nivoa C-peptida ili antitijela predviđa uspjeh sa terapijom insulinskom pumpom.^{38,39} Pristup terapiji insulinskom pumpom treba omogućiti starijim jednako, kao i mlađim osobama.

LITERATURA:

1. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
2. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of selfmonitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D Exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013;36:2009–2014 .
3. Grant RW, Huang ES, Wexler DJ, et al. Patients who self-monitor blood glucose and their unused testing results. *Am J Manag Care* 2015;21:e119–e129.
4. Gellad WF, Zhao X, Thorpe CT, Mor MK, Good CB, Fine MJ. Dual use of Department of Veterans Affairs and Medicare benefits and use of test strips in veterans with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2015;175:26–34.
5. Endocrine Society and Choosing Wisely. Five things physicians and patients should question. Accessed 1 November 2019. Available from <http://www.choosingwisely.org/societies/endocrine-society/>.
6. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R; DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011;12:11–17.
7. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulinnaive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408–416.
8. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:193–205.
9. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007;335:132.
10. O’Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE; ESMON study group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:1174–1177.
11. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A; Diabetes Glycaemic Education and Monitoring Trial Group. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with noninsulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008; 336:1177–1180.
12. Young LA, Buse JB, Weaver MA, et al.; Monitor Trial Group. Glucose self-monitoring in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes in primary care settings: a randomized trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:920–929.

13. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011;34:262–267.
14. Pejicic S, Asimi Z.V. The impact of comprehensive patient management with structured self monitoring blood glucosae on glycaemic control in diabetes mellitus type 2. The 4 th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes,Obesity and Hypertension. Barcelona, Spain,2012; Book of abstracts:27A.
15. Willett LR. ACP Journal Club. Meta-analysis: self-monitoring in non-insulin-treated type 2 diabetes improved HbA1c by 0.25%. *Ann Intern Med* 2012;156:JC6–JC12.
16. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of structured versus unstructured selfmonitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:183–189.
17. U.S. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA expands indication for continuous glucose monitoring system, first to replace fingerstick testing for diabetes treatment decisions, 2016. Accessed 1 November 2019. Available from <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm534056.htm>.
18. U.S. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA approves first continuous glucose monitoring system for adults not requiring blood sample calibration, 2017. Accessed 1November 2019.Available from <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ ucm577890.htm> .
19. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–1603.
20. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:502–510.
21. Beck RW et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials *Diabetes Care* 2019 Mar;42(3):400-405.
22. Roy W Beck et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c *J Diabetes Sci Technol* 2019 Jul;13(4):614-626.
23. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline J-P, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated.
24. Gill M, Chhabra H, Shah M, Zhu C, Grunberger G. C-peptide and beta-cell autoantibody testing prior to initiating continuous subcutaneous insulin infusion pump therapy did not improve utilization or medical costs among older adults with diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2018; 24:634–645.
25. Vigersky RA, Huang S, Cordero TL, et al.; OpT2mise Study Group. Improved HbA1c, total daily insulin dose, and treatment satisfaction with insulin pump therapy compared

- to multiple daily insulin injections in patients with type 2 diabetes irrespective of baseline C-peptide.
26. Pleus S, Ulbrich S, Zschornack E, Kamann S, Haug C, Freckmann G. Documentation of skinrelated issues associated with continuous glucose monitoring use in the scientific literature. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:538–545.
 27. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336–347.
 28. Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7: 1567–1574.
 29. Ramchandani N, Ten S, Anhalt H, et al. Insulin pump therapy from the time of diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006;8: 663–670.
 30. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW; German working group for insulin pump treatment in paediatric patients. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2008;9:590–595.
 31. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, et al. Diabetes technology-continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3922–3937.
 32. Wheeler BJ, Heels K, Donaghue KC, Reith DM, Ambler GR. Insulin pump-associated adverse events in children and adolescents—a prospective study. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:558–562.
 33. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:634–634.
 34. Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Blasig S, Sadeghian E, Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2012;13:540–544.
 35. Guinn TS, Bailey GJ, Mecklenburg RS. Factors related to discontinuation of continuous subcutaneous insulin-infusion therapy. *Diabetes Care* 1988;11:46–51.
 36. Wong JC, Boyle C, DiMeglio LA, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Evaluation of pump discontinuation and associated factors in the T1D Exchange clinic registry. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:224–232.
 37. Wong JC, Dolan LM, Yang TT, Hood KK. Insulin pump use and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: predictors of change in method of insulin delivery across two years. *Pediatr Diabetes* 2015;16:592–599.
 38. Gill M, Chhabra H, Shah M, Zhu C, Grunberger G. C-peptide and beta-cell autoantibody testing prior to initiating continuous subcutaneous insulin infusion pump therapy did not

improve utilization or medical costs among older adults with diabetes mellitus. Endocr Pract 2018; 24:634–645 .

39. Vigersky RA, Huang S, Cordero TL, et al.; OpT2mise Study Group. Improved HbA1c, total daily insulin dose, and treatment satisfaction with insulin pump therapy compared to multiple daily insulin injections in patients with type 2 diabetes irrespective of baseline C-peptide levels. Endocr Pract 2018;24:446–452.

1.5. DODACI ISHRANI U TERAPIJI DIJABETESA

Prisutan je globalni trend alternativnog pristupa terapiji dijabetesa, ali koji podrazumijeva primjenu dodataka ishrani uz postojeću farmakološku terapiju u cilju postizanja boljih terapijskih ishoda, odnosno prevencije ili ublažavanja simptoma komplikacija dijabetesa.

Za dijabetologa u savremenom dobu važno je biti svjestan da pacijenti koriste ove proizvode, nekada i samoinicijativno, pa je neophodno razumjeti načine djelovanja ovih proizvoda kao i potencijalne moguće neželjene efekte ili interakcije sa klasičnom farmakološkom terapijom, koja je nezamjenjiva. Važnost primjene i razumijevanja dodataka ishrani, odnosno komplementarne medicine prepoznata je i od Američke asocijacije za dijabetes (ADA) koja je izdala niz preporuka i izdanja koja tretiraju ovu oblast, uključujući i posebno izdanje, odnosno vodič za kliničare.^{1,2}

Prema Pravilniku o dodacima ishrani Republike Srbije iz 2018. godine, dodaci ishrani se definišu kao „prehrambeni proizvodi čija je svrha dopuna uobičajene ishrane, a koji predstavljaju koncentrovani izvor hranjivih materija ili drugih materija prehrambenog ili fiziološkog dejstva, pojedinačno ili u kombinaciji, koji se stavlja na tržište u doziranom obliku kao što su kapsule, pastile, tablete, pilule, vrećice praha, ampule tečnosti, boćice na kapaljku i u drugim sličnim oblicima za korištenje u odmjerenim malim količinama u skladu sa zakonom“.³

Pod hranjivim materijama smatraju se vitamini i minerali, aminokiseline, esencijalne masne kiseline, vlakna, mikroorganizmi, jestive gljive, alge, pčelinji proizvodi, sastojci izolovani iz biljnog materijala (bioflavonoidi, karotenoidi, izoflavoni, glukoizolati i sl.) sirovine biljnog porijekla, preparati biljnih sirovina, odnosno dijelovi biljaka i slično.

Važno je napomenuti da je oblast dodataka ishrani visoko regulisana zakonom kako bi se izbjegle zloupotrebe kako u Sjedinjenim Američkim Državama i Evropskoj uniji, tako i u Republici Srbiji. Cilj ove regulacije jeste osigurati standardizovane i kvalitetne preparate na tržištu, ali i definisati zdravstvena stanja kod kojih je primjena suplemenata opravdana, odnosno zdravstvene tvrdnje izbalansirane i utemeljene na naučnim činjenicama, odnosno rezultatima provedenih kliničkih istraživanja.⁴

Dodaci ishrani koji su preporučeni za upotrebu kod dijabetesa mogu se podijeliti u dvije grupe - oni koji se koriste za sniženje nivoa glukoze, odnosno glikoregulaciju, i oni koji se koriste u prevenciji i ublažavanju simptoma komplikacija do kojih dovodi dijabetes.

U nastavku ćemo dati pregled najčešće korištenih i na našem tržištu dostupnih dodataka ishrani, a u cilju njihovog razumijevanja i eventualnog razmatranja za uključivanje, odnosno praćenje korištenja tokom terapije.

Dodaci ishrani u glikoregulaciji biljnog porijekla

a) Cimet

Cimet (*lat. Cinnamomum cassia/zeylanicum*) se od davnina koristio u medicinske svrhe. Aktivni sastojak cimeta je hidroksihalkon za koji se prepostavlja da povećava aktivnost insulina. U studiji objavljenoj 2003. godine u časopisu „Diabetes Care“ osobe sa dijabetesom tipa 2 uzimale su 1,3 ili 6 g cimeta dnevno u periodu od 40 dana, što je rezultovalo smanjenjem glukoze za 18%, odnosno 29% u svim grupama, a efekat se zadržao i do 20 dana nakon prestanka uzimanja. Primijećeno je poboljšanje vrijednosti holesterola i triglicerida, ali nije došlo do promjene HbA1c.

Doziranje: Obično se uzima 1g praha ili u formi tableta uz neki obrok.

Neželjeni efekti se ogledaju u potencijalnom razvoju hipoglikemije, posebno ukoliko se uzima uz insulin. Zbog sadržaja kumarina moguće je negativan uticaj na jetru pa je potrebno voditi računa o ovome prilikom preporuke ili uzimanja cimeta kod osoba sa oštećenjima jetre. Rijetko je moguće pojavljivanje alergijskih reakcija.⁵

b) Gimnema (Srebrena svilenica)

Gimnema ili Srebrena svilenica (*lat. Gymnema sylvestre*) je biljka koja raste u Indiji, ali je dio tradicionalne medicine u Japanu, Australiji i Vijetnamu. Često se naziva *gurmar*, što u prevodu znači „uništavalac šećera“. Koristi se u različitim zdravstvenim stanjima, ali primjena u DMT1 i DMT2 je najraširenija. Studijama je potvrđeno da snižava i glukozu i HbA1c.

Mehanizam djelovanja zasniva se na povećanom preuzimanju glukoze i sekreciji insulina. Antidiabetičko djelovanje ispoljava se preko triterpenskih saponina i to gimnemične kiseline, gimmemasaponina i polipeptida grumarina. Druge komponente koje se mogu naći u prašku su alkaloidi, aminokiseline i flavoni. Ove komponente doprinose pozitivnim sporednim djelovanjima poput smanjenja boli, poboljšanja rada jetre i lipidnog statusa.

Način djelovanja gimnemične kiseline je kroz stimulaciju izlučivanja insulina iz gušterače. Takođe, ima sličan efekat tako što odlaže apsorpciju glukoze u krvi. Atomski raspored gimnemične kiseline na okusne populjke sličan je molekulama šećera koji pune receptore u okusnim populjcima sprečavajući njegovu aktivaciju molekulom šećera u hrani. Slično tome, u crijevu se vezuje za receptor prisutan u vanjskom sloju crijeva, čime sprečava apsorpciju molekula šećera u crijevima, što dovodi do smanjenja nivoa šećera u krvi. Gurmarin djeluje na sličan način, ometajući sposobnost okusnih populjaka na jeziku da razlikuju slatko i gorko. Hipoglikemijski efekat gimnemičnih kiselina uključuje kaskadu događaja počevši sa modulacijom inkretinske aktivnosti koja pokreće lučenje i oslobođanje insulina. Takođe, povećava regeneraciju ćelija otočića pankreasa, povećava unošenje glukoze posredovano enzimima.

Ovaj proces asimilacije smanjene glukoze i masnih kiselina u tankom crijevu ometa sposobnost receptora u ustima i crijevima da osjete slatkoću. U literaturi je ranije objavljeno da je djelovanje gimnemične kiseline slično onome mehanizma djelovanja inkretin-mimetik. Otkriveno je da gimnemična kiselina djeluje u interakciji s gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenazom (GAPDH), ključnim enzimom u putu glikolize. Nalazi su takođe pokazali da acilni ostaci, prisutni u gimničnim kiselinama, igraju važnu ulogu za GA-indukovano razmazivanje GAPDH i G3PDH i igraju sastavnu ulogu u antihiperglikemijskoj aktivnosti GA derivata.

Pored hipoglikemijskog djelovanja, studije dokazuju da ima i potencijalno djelovanje na smanjenje težine.

Doziranje: Obično se uzima 400 - 600 mg ekstrakta dnevno u formi kapsula ili praška.

Neželjeni efekti se ogledaju u potencijalnom razvoju hipoglikemije, posebno ukoliko se uzima uz insulin, a može se javiti gubitak osjećaja na slatko zbog interakcija sa papilama na jeziku.⁶

c) Gorka dinja

Gorka dinja (*lat. Momordica charantia*) predstavlja tropsku biljku koja najčešće raste u Africi, Aziji i Južnoj Americi. Mehanizam djelovanja zasniva se na smanjenju hepatičke produkcije glukoze, povećanju produkcije glikogena u jetri te insulin-mimetičkoj aktivnosti.⁷

d) Piskavica

Piskavica (*lat. Trigonella foenum-graecum*) je zeljasta biljka.

U nekoliko manjih studija potvrđen je mogući uticaj na sniženje nivoa glukoze putem stimulacije izlučivanja insulina. S obzirom na to da sadrži vlakna vjerovatno da sjemenke ove biljke usporavaju pražnjenje želuca čime doprinose usporenoj apsorpciji ugljikohidrata.

Doziranje: 5 do 100 g dnevno, zavisno od formulacije.

Neželjeni efekti se ogledaju u mogućoj pojavi hipoglikemije jer potencira djelovanje insulina i insulinskih sekretagoga. Takođe, može dovesti do gastrointestinalnih tegoba poput gasova, nadimanja ili dijareje. Trudnice treba da izbjegavaju korištenje ovih preparata jer mogu dovesti do kontrakcija uterusa.

e) Ginseng

Ginseng (*lat. Panex ginseng, P. quiquefolius*) se u tradicionalnoj medicini koristi kod različitih zdravstvenih stanja. Nije jasno poznato na koji način utiče na sniženje glukoze u krvi, ali se prepostavlja da taj efekat postiže sniženjem apsorpcije ugljikohidrata te da modulira sekreciju insulina.

Neželjeni efekti uključuju nesanicu i razdražljivost s obzirom na to da ova biljka podiže energetski nivo konzumenta. Utiče na smanjenje efekata antikoagulansa, diureтика i antihipertenziva. Može potencirati djelovanje estrogena, a često inhibira citohromne enzime što može rezultovati izmijenjenim metabolizmom lijekova ovim putem.⁸

f) Koprinus

Gljiva koprinus (*lat. Coprinus comatus*) ima višestruko djelovanje poput imunomodulatornog, hipoglikemičnog, hipolipidemičnog, antitumoralnog ili antibakterijskog.

Coprinus comatus u svom sastavu posjeduje elemente vanadijum, hrom, cink, magnezijum, željezo, nikl, comatin i bakar. Ovi elementi imaju djelovanje na smanjenje koncentracije glukoze u krvi i poboljšavaju toleranciju na glukozu.

Spojevi kao što su: kadmijum, arsen, bakar, nikl, srebro, olovo, hrom i živa su takođe sastavni dijelovi *Coprinus comatus*. Njihovo osnovno djelovanje je da povećavaju koncentraciju insulina te smanjuju koncentraciju fruktozamina.

Komatin je inhibitor neenzimske glikolizacijske reakcije. Komponenta je identifikovana visokom rezolucijom MS, IR, NMR i UV analize kao 4,5-dihidroksi-2-metoksi-benzaldehid. Napravljene su studije te dobiveni rezultati pokazuju da nivo glukoze kod normalnih štakora tretiranih comatinom na 80 mg/kg tjelesne težine, smanjuje količinu glukoze sa 5,14 mM na 4,28 mM za samo 3h. Studijom je dokazano da je posljedično smanjena i koncentracija fruktozamina, triglicerida i ukupnog holesterola kod štakora kod kojih je indukovani dijabetes.

Neželjena djelovanja: Preporučuje se oprez kod pacijenata na terapiji oralnim antidiabetičima ili insulinom zbog mogućeg potenciranja djelovanja lijekova (hipoglikemija). Tokom korištenja proizvoda ne smiju se konzumirati alkoholna pića zbog mogućeg ispoljavanja simptoma intolerancije (crvenilo lica, mučnina, povraćanje, agitacije, palpitacije).⁹

g) Tinospora

Tinospora – gudući (*lat. Tinospora cordifolia*) je jedna od najcjenjenijih biljaka u ajurvedskoj medicini. Koristi se u tretmanu dijabetesa, visokog holesterola, alergijskog rinitisa (sijena groznica), uznemirenog stomaka, gihta, limfoma i drugih karcinoma, reumatoidnog artritisa (RA), hepatitisa, peptičke ulkusne bolesti (PUD), groznice, gonoreje, sifilisa i za pojačanje imunog sistema.

Djelovanju doprinosi niz različitih fitohemikalija koje se nalaze u sastavu ove biljke.

Neželjeni efekti i oprez potreban je kod primjene sa imunosupresivima jer može smanjiti njihovo djelovanje.¹⁰

Dodaci ishrani u glikoregulaciji mineralnog porijekla

a) Hrom

Predstavlja esencijalni mineral koji potencira metabolizam glukoze, povećava osjetljivost receptora ćelija za insulin i omogućava transport šećera iz krvi u ćelije, a njegova koncentracija je značajno smanjena kod osoba sa dijabetesom.

Pretpostavlja se da pojačava djelovanje enzima tirozin kinaza povećavajući broj insulinskih receptora, boljem vezivanju insulinu i njegove aktivacije.

Neželjeni efekti vezani su za prekomjerno uzimanje, što može dovesti do renotskičnosti uključujući i akutno zatajenje bubrega zbog nefritisa. Moguće su kožne reakcije.¹¹

Dodaci ishrani u prevenciji komplikacija dijabetesa

a) Alfa lipoična kiselina

Alfalipoična kiselina (ALA) ima raznovrsne biološke uloge, uključujući antioksidativno i antidiabetičko djelovanje. U hrani je prisutna u malim količinama, a neki od značajnijih izvora su špinat, brokoli i paradajz te iznutrice. Istraživanja pokazuju da LA pomaže u transportu glukoze iz krvi u ćelije i u njezin metabolizam unutar ćelija. Osim što sama djeluje kao antioksidans, LA takođe regeneriše druge antioksidanse u organizmu kao što su vitamin C i E te glutation.

Dosadašnja istraživanja pokazala su povoljan učinak LA na snižavanje povišenog nivoa masnoća u krvi smanjenjem proizvodnje triglicerida, s jedne, te povećanjem njihovog uklanjanja iz krvotoka, s druge strane. To je vrlo značajno za osobe koje boluju od dijabetesa jer povišene masnoće u krvi pogoduju razvoju komplikacija uzrokovanih dijabetesom, naročito krvožilnih koje su ujedno načelići uzročnik smrti kako kod osoba sa dijabetesom, tako i u opštoj populaciji.

Doziranje: 600–1200 mg dnevno u formi kapsula ili tableta.

Neželjeni efekti su rijetki, a ogledaju se u potencijalnom razvoju hipoglikemije, posebno ukoliko se uzima uz insulin.¹²

b) Vitamini i minerali

Osobe sa dijabetesom treba da imaju poseban režim ishrane u cilju bolje kontrole bolesti, no, pored toga, potrebna je i dodatna podrška liječenju koju osiguravaju dodaci ishrani. Vitamini i minerali, odnosno mikronutrienti, su materije koje trebamo u malim količinama, a neophodni su za pravilno funkcionisanje organizma.

Potrebe za vitaminima i mineralima često se povećavaju u stanju bolesti, a ponekad je teško unijeti sve potrebne materije hranom čak i kod zdravih osoba uzimajući u obzir savremeni tempo života. Stoga se u mnogim hroničnim stanjima preporučuje dodatna suplementacija ovom vrstom preparata.

Kako je dijabetes multifaktorijsala bolest, sa uticajem na različite organske sisteme, tako je neophodna i optimalna izbalansiranost i sastav takvih dodataka, posebno uzimajući u obzir sinergijsko djelovanje pojedinih mikronutrienata kada se uzimaju zajedno.

Kako bi se izbjeglo uzimanje više različitih preparata koji sadrže potrebne mikronutiente, kombinovani preparat precizno izbalansiranih optimalnih količina pojedinih mikronutrienata prilagođenih potrebama osoba sa dijabetesom predstavlja idealno rješenje kako sa aspekta praktičnosti, tako i ekonomičnosti.¹³

c) Kalcijum pomaže efektima vitamina D na djelovanje β -ćelija gušterače te njegov uticaj na izlučivanje insulina.

d) Vitamin D ima ulogu u smanjenju zapaljenjskih procesa. S druge strane, vitamin D utiče na nivo kalcijuma i njegov ulazak u ćelije, gdje ovaj mineral učestvuje u metaboličkim procesima u koje je uključen insulin, kao što su skeletni mišići.¹⁴

e) Magnezijum je uključen u metabolizam ugljikohidrata, a često se gubi mokraćom kod povećanog nivoa glukoze pa je suplementacija opravdana. Nedostatak može povećati insulinsku rezistenciju i time povećati

kardiovaskularne rizike. Potreban je za pravilan rad nervnih ćelija, a njegov deficit je povezan sa povećanom rezistencijom na insulin.

Vitamin C ima izrazito važnu ulogu u sprečavanju degenerativnih promjena na očima kod oboljelih od dijabetesa.

Niacin (vitamin B3) snižava loši (LDL) i povećava dobri (HDL) holesterol.

Rutin je aktioksidans koji može ublažiti zapaljenjske procese posebno krvnih sudova (vena) pa doprinosi smanjenju aterosklerotskih promjena.

Pantetin, derivat pantotenske kiseline, može pomoći u sniženju holesterola i triglicerida.

Vitamin E je jedan od vitamina izuzetno korisnih za oboljele od dijabetesa. Osim što jača krvne sudove, djelotvorno smanjuje nivo niskozasićenih masti u krvi i tako sprečava njihovo gomilanje na unutrašnjim zidovima krvnih sudova. Vitamin E je i djelotvoran antioksidant koji sprečava oksidaciju masti te time i njihovo gomilanje u krvnim sudovima. Zajedno s vitaminom C i B2, štiti sočiva oka od oksidativnih oštećenja koja su najčešći uzrok katarakti.

Cink igra važnu ulogu u procesu proizvodnje insulina i time utiče na bolje iskorištanje ugljenih hidrata. Njegov nedostatak je povezan i sa usporenim zarastanjem rana kod osoba sa dijabetesom.

Vitamin B2 (riboflavin) sudjeluje u metabolizmu šećera, masti i proteina.

Vitamin B6 (piridoksamín) sprečava glikozilaciju proteina, reakciju između šećera i proteina u tijelu, čime oni postaju inaktivni i degradirani. Ovo rezultuje procesom starenja kojim su osobe sa dijabetesom posebno pogodjene zbog povećanih koncentracija šećera u krvi.

Vitamin B1 (tiamin) se nalazi u znatno manjim količinama u serumu osoba sa dijabetesom u odnosu na zdrave osobe. Igra važnu ulogu u metabolizmu šećera te prevashodno pozitivno utiče kod endotelijalne vaskularne bolesti. Vitamini B grupe su neophodni za razgradnju i sintezu šećera, proteina i masti, a što je zbog nedostatka insulina poremećeno. Vitamini B6 i B12 su potrebni za pravilnu funkciju nerava te njihov nedostatak može dovesti do njihovog poremećaja.¹⁵

Mangan je mikronutrient koji ima ulogu u održavanju zdravlja kostiju, stvaranju važnih enzima za izgradnju kostiju te djeluje kao koenzim koji sudjeluje u metaboličkim procesima. Osim toga, mangan sudjeluje u formaciji vezivnog tkiva, apsorpciji kalcijuma, pravilnom funkcionisanju štitne žlijezde, regulaciji

spolnih hormona, regulaciji nivoa šećera u krvi, razgradnji masti i ugljikohidrata. Mangan ima sposobnost regulacije nivoa šećera u krvi. Reguliše nivo insulina, njegovu sintezu i oslobađanje. Sprečava nagle promjene nivoa šećera u krvi i može poboljšati kvalitet života kod dijabetičara.

Lutein je jedan od glavnih karotenoida u ljudskoj krvi i tkivima koji doprinosi poboljšanju vida, a često je smanjen kod osoba sa dijabetesom, jer se taloži u masnom tkivu.

Folna kiselina ima pozitivne efekte na funkciju unutrašnjih zidova krvnih sudova pa indirektno može doprinijeti smanjenju kardiovaskularnog rizika.

Bakar je jak katalizator enzima uključenih u metabolizam energije, učestvuje u održavanju normalnog vezivnog tkiva, nervnog sistema i imunološkog sistema, te apsorpciju željeza. Nedostatak bakra može rezultovati glukoznom intoleancijom, smanjenjem insulinskog odgovora, a povezan je i sa hiperholesterolemijom i aterosklerozom.

Jod je neophodan za rad štitne žljezde čiji hormoni su uključeni u sekreciju insulina.

Biotin (vitamin B7), stimuliše sekreciju insulina i smanjuje nivo glukoze. Hrom povećava osjetljivost receptora ćelija za insulin i omogućava transport šećera iz krvi u ćelije, a njegova koncentracija je značajno smanjena kod osoba sa dijabetesom.

Molibden igra važnu ulogu u aktivnosti insulina kroz aktivaciju insulinskih receptora, učestvuje kao koenzim u metabolizmu glukoze te djeluje kao antioksidant.

Selen je antioksidant koji može prevenirati razvoj komplikacija dijabetesa, a često se nalazi u smanjenim količinama kod osoba sa dijabetesom.¹⁶

LITERATURA

1. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S55–S64.
2. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73–S85.
3. Pravilnik o dodacima ishrani Republike Srpske. <http://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/jz/regdodishrani/Documents/Правилник о додацима исхране.pdf>.
4. Registar lijekova Bosne i Hercegovine 2019. Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH. <http://www.almbih.gov.ba/vijesti/registar-lijekova-bosne-i-hercegovine-2019-569>
5. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA: Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:3215–3218, 2003.
6. Shane-McWhorter. Complementary / Alternative Medicine (CAM) Supplement Use in People with Diabetes: A Clinician's Guide. American Diabetes Association, 2007
7. Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA: Momordica charantia for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD007845, 2010
8. Thrasher J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *Am J Med* 2017;130(6S):S4–S17.
9. Han C, Yuan J, Wang Y, Li L. Hypoglycemic activity of fermented mushroom of *Coprinus comatus* rich in vanadium. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2006; 20(3):191-6.
10. Nadig PD, Revankar RR, Dethé SM, Narayanswamy SB, Aliyar MA. Effect of *Tinospora cordifolia* on experimental diabetic neuropathy. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(5):580-3.
11. Fabian E, Töscher S, Elmädfa I, Pieber TR. Use of complementary and alternative medicine supplements in patients with diabetes mellitus. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(2):101-8.
12. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: fortification and nutritional supplements. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(8):1300-11.
13. Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA*. 2002;288(14):1720.
14. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017-29.
15. Kaur B, Henry J. Micronutrient status in type 2 diabetes: a review. *Adv Food Nutr Res*. 2014;71:55-100.
16. Siddiqui K, Bawazeer N, Joy SS. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:461591.

2. MEDIKAMENTNA TERAPIJA DIJABETESA TIPA 2

Lijekovi za kontrolu glikemije se tradicionalno dijele na peroralne hipoglikemike i insuline. Otkako su se pojavili neinsulinski injekcioni lijekovi, ova podjela više ne vrijedi i primjereno je govoriti o neinsulinskim lijekovima i insulinima.

Prema mehanizmu djelovanja peroralnih hipoglikemika i ostalih neinsulinskih lijekova razlikuju se grupe lijekova koje stimulišu beta ćelije na lučenje insulina – betacitotropni lijekovi i nebetacitotropni lijekovi, koji terapijski efekat postižu drugim mehanizmima (bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori alfa glukozidaze i SGLT2 inhibitori)

2.1. PREGLED MEDIKAMENTNE TERAPIJE

Snježana Popović-Pejičić

Klasa lijekova	Lijekovi	Primarna fiziološka aktivnost	Nedostaci/Neželjeni efekti
Oralni lijekovi			
Bigvanidi	<i>Metformin</i>	Smanjenje proizvodnje glukoze u jetri Više različitih mehanizama djelovanja, nezavisno od insulina	Pojava GI simptoma Deficijencija vitamina B ₁₂ Koristiti sa oprezom ili uz modifikaciju doze za HBI nivo 3B (eGFR 30-44 mLmin ⁻¹ [1.73 m] ⁻²) Laktična acidzoza (rjeđe)
Inhibitori SGLT2	<i>Kanagliflozin</i> <i>Dapagliflozin</i> <i>Empagliflozin</i> <i>Ertugliflozin</i>	Blokiranje reapsorpcije glukoze u bubrežima, povećava glukozuriju Mogući ostali tubulo-glomerinalni efekti	- Genitalne infekcije - Infekcije urotrakta - Poliurija - Smanjenje volumena/hipotenzija/vrtoglavica - Povećanje LDL-C - Povećanje kreatinina (prolazno) - Modifikacija doze/izbjegavati za bubrežna oboljenja - Povećava rizik od amputacija (kanagliflozin) - Povećava rizik od frakturna (kanagliflozin)

Klasa lijekova	Lijekovi	Primarna fiziološka aktivnost	Nedostaci/Neželjeni efekti
Inhibitori DPP-4	<i>Sitagliptin</i> <i>Vildagliptin</i> <i>Saksagliptin</i> <i>Linagliptin</i> <i>Alogliptin</i>	U zavisnosti od prisustva glukoze: -Povećava sekreciju insulina -Smanjuje sekreciju glukagona	- Rizik od DKA (rijetko) - Fournierova gangrena (rijetko) - Visoka cijena
Sulfonilureje	<i>Glibenklamid/ gliburid</i> <i>Glipizid</i> <i>Gliklazid</i> <i>Glimepirid</i>	Povećava sekreciju insulina	- Hipoglikemija - Povećanje težine - Nejasan uticaj na kardiovaskularnu sigurnost - Prilagođavanje doze /izbjegavati kod bubrežnih bolesti, zavisno od lijeka - Moguća pojava pankreatitisa - Moguća pojava artralgije - Moguća pojava buloznog pemfigusa - Visoka cijena (SAD); promjenjive cijene u Evropi
TZD (tiazolidindioni)	<i>Pioglitazon</i> <i>Rosiglitazon</i>	Povećava insulinsku osjetljivost	- Povećanje težine - Edem/popuštanje srca - Gubitak koštane mase - Povećanje rizika od frakturna kosti - Povećanje LDL-C (rosiglitazon) - Mogući uticaj na pojavu karcinoma mokraćne bešike - Mogući uticaj na povećanje rizika od makularnog edema
Meglitinidi (Glinidi)	<i>Repaglinid</i> <i>Nateglinid</i>	Povećanje sekrecije insulina	- Hipoglikemija - Povećanje težine, često doziranje - Nejasan uticaj na KV sigurnost
Inhibitori α- glukozidaze	<i>Akarboza</i> <i>Miglitol</i>	Usporava razgradnju ugljikohidrata/apsorpciju	- Česte GI nuspojave - Često doziranje - Prilagođavanje doze/izbjegavati kod bubrežnih bolesti

Klasa lijekova	Lijekovi	Primarna fiziološka aktivnost	Nedostaci/Neželjeni efekti
Injekcijski lijekovi			
Insulini – dugo-djelujući (bazalni)	<i>Degludek (U100, U200)</i> <i>Detemir</i> <i>Glargin (U100, U300)</i>	- Aktivira insulinski receptor - Povećava odstranjivanje glukoze - Smanjuje proizvodnju glukoze	- Hipoglikemija - Povećanje težine - Zahtijeva savjetovanje i obuku o korištenju - Česta prilagođavanja doze za optimalnu efikasnost - Visoka cijena
Insulini – srednjedugog djelovanja (bazalni)	<i>Humani NPH</i>	- Aktivira insulinski receptor - Povećava odstranjivanje glukoze - Smanjuje proizvodnju glukoze	- Hipoglikemija, povećanje težine - Zahtijeva savjetovanje i obuku o korištenju - Često se daje dva puta dnevno - Česta prilagođavanja doze za optimalnu efikasnost
Brzodjelujući insulin	<i>Aspart (konvencionalni i brzodjelujući)</i> <i>Lispro (U100, U200)</i> <i>Glulizin</i>	- Aktivira insulinski receptor - Povećava odstranjivanje glukoze - Smanjuje proizvodnju glukoze	- Hipoglikemija - Povećanje težine - Zahtijeva savjetovanje i obuku o korištenju - Može zahtijevati više dnevnih doziranja - Često prilagođavanje doze za optimalnu efikasnost - Visoka cijena
Kratkodjelujući insulin	<i>Humani insulin (U100, U500)</i>	- Aktivira insulinski receptor - Povećava odstranjivanje glukoze - Smanjuje proizvodnju glukoze	- Hipoglikemija - Povećanje težine - Zahtijeva savjetovanje i obuku o korištenju - Može zahtijevati više dnevnih doziranja
Predmiješani insulini	<i>Različite vrste</i>	- Aktivira insulinski receptor - Povećava odstranjivanje glukoze - Smanjuje proizvodnju glukoze	- Hipoglikemija - Povećanje težine - Zahtijeva savjetovanje i obuku o korištenju - Može zahtijevati više dnevnih doziranja - Visoka cijena (osim predmiješanog humanog insulina) - Osjećaj prisilnog gladovanja
GLP-1 receptor agonisti	<i>Eksenatid</i> <i>Liksisenatid</i>	U zavisnosti od prisustva glukoze:	- Česte GI nuspojave, koje mogu biti prolaznog karaktera

Klasa lijekova	Lijekovi	Primarna fiziološka aktivnost	Nedostaci/Neželjeni efekti
(kratkodjelujući)		<ul style="list-style-type: none"> - Povećava sekreciju insulina - Smanjuje sekreciju glukagona - Usporava želučano pražnjenje - Povećava osjećaj sitosti 	<ul style="list-style-type: none"> - Blago povećanje pulsa - Zahtijeva savjetovanje i obuku o korištenju - Prilagođavanje doze/izbjegavati kod bubrežnih bolesti - Akutni pankreatitis (rijetko ili još nepotvrđeno) - Veoma visoka cijena
GLP-1 receptor agonisti (dugodjelujući)	<i>Dulaglutid</i> <i>Eksenatid, produženog oslobođanja</i> <i>Liraglutid</i> <i>Semaglutid</i>	<p>U zavisnosti od prisustva glukoze:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Povećava sekreciju insulina - Smanjuje sekreciju glukagona - Povećava osjećaj sitosti 	<ul style="list-style-type: none"> - GI nuspojave, uključujući oboljenja žučne kese - Povećanje pulsa - Zahtijeva savjetovanje i obuku o korištenju - Prilagođavanje doze izbjegavati kombinovano korištenje sa nekim lijekovima koji se koriste kod bubrežnih bolesti - Akutni pankreatitis (rijetko ili još nepotvrđen) - Hiperplazija C-ćelija tiroide/medularni tumori tiroidne žlijezde (rijetko, nepotvrđeno; primjećeno samo kod životinja) - Veoma visoka cijena
Kombinacija GLP-1 receptor agonista i analoga bazalnog insulinu u fiksnoj dozi	<i>Liraglutid/ degludek</i> <i>Liksisenatid/ glargin</i>	Kombinovano djelovanje dva lijeka	<ul style="list-style-type: none"> - Manji gubitak težine u poređenju sa samostalnim GLP-1 agonistima - Veoma visoka cijena
Kombinacija bazalnog insulinu i brzodjelujućeg insulinu u koformulaciji	<i>Insulin degludek/insulin aspart</i>	Kombinovano djelovanje dva lijeka	<ul style="list-style-type: none"> - Hipoglikemija - Niža doza - Jednostavna primjena (dva insulinu u jednom penu)

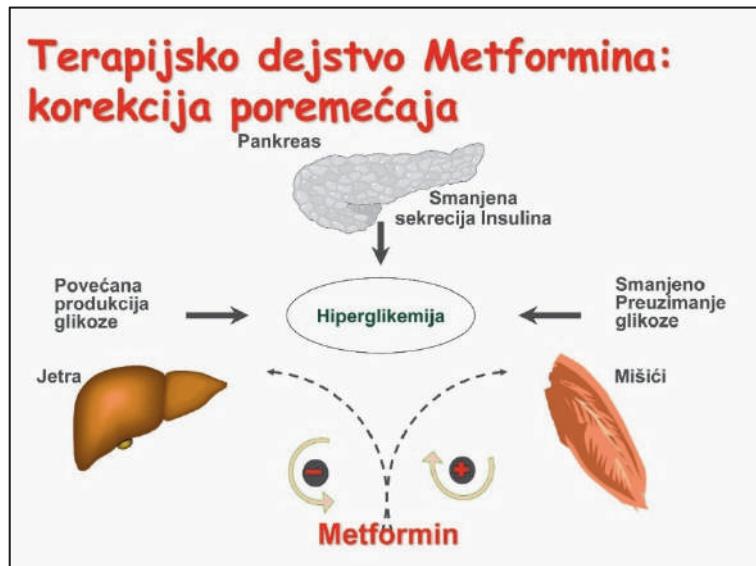
2.2. ORALNI ANTIHIPERGLIKEMIJSKI LIJEKOVI

Aleksandra Marković

2.2.1. Metformin

Metformin je oralni antidiabetik koji snižava glukozu u plazmi kroz nekoliko mehanizama. Dostupan je u formulaciji brzog otpuštanja koja se obično administrira dva puta dnevno i u formulaciji sa produženim otpuštanjem kada se administrira jednom ili dva puta dnevno.

Danas postoje preporuke da se metformin uključuje u terapiju šećerne bolesti kao prva linija terapije, ukoliko za to ne postoje ograničenja, odnosno kontraindikacije.¹ Dodatna indikacija za primjenu metformina uključuje sindrom insulinske rezistencije u okviru sindroma policističnih jajnika i šećerne bolesti tip 1. Indikacije koje su predmet rasprave su prediabetes i gestacijski dijabetes, s obzirom na još nedovoljno istražene dugoročne učinke transplacentarnog prolaska metformina.^{2,3} U monoterapiji metformin prosječno smanjuje glikemiju za 20%, odnosno HbA1c za 1-2%. Metformin smanjuje insulinsku rezistenciju prvenstveno u jetri supresijom glukoneogeneze, ali i u mišićnom tkivu gdje povećava preuzimanje i utilizaciju glukoze neoksidativnim putem.⁴ Metformin ne snižava glikemiju u zdravih, ali poboljšava insulinsku senzitivnost u gojaznih.⁵ Primarno mjesto aktivnosti metformina su mitohondrije hepatocita gdje dovodi do promjena u respiratornom lancu. Na taj način smanjuje glukoneogenezu u jetri. Smanjenje glukoneogeneze u jetri doprinosi i dejstvo metformina na smanjenje koncentracije slobodnih masnih kiselina koje su supstrat za glukoneogenezu. Skorija istraživanja su fokusirana na ulogu enzima protein kinaze 2 koju aktivira adenozin monofosfat. Metformin stimuliše aktivnost ovog enzima što dovodi do povećanog preuzimanja glukoze i sinteze glikogena u skeletnim mišićima. Metformin smanjuje apsorpцију glukoze u gastrointestinalnom traktu, ima povoljne efekte na hiperkoagulabilnost i endotelnu disfunkciju u metaboličkom sindromu i na smanjenje nivoa insulina i androgena u sindromu policističnih jajnika. Mehanizam njegovog djelovanja uključuje najprije smanjenje proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize.⁶ Zatim djeluje na nivou mišića povećanjem osjetljivosti na insulin, poboljšanjem ulaska i iskorištavanja glukoze u perifernoj ćeliji te odgađanjem apsorpцијe glukoze u crijeva. Tako poboljšana tkivna osjetljivost na insulin posredno može poboljšati djelovanje beta-ćelija, (Slika 3-2).



Slika 3-2. Mehanizam djelovanja metformina

Slika modifikovana prema: Buse JB et al. U:Williams Textbook of Endocrinology 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003. Maida et al. Diabetologia 2011.

U kliničkim studijama primjena metformina povezuje se ili sa stabilnom tjelesnom težinom ili s njenim umjerenim gubitkom.⁹ S obzirom na to da mehanizam djelovanja nije posredovan insulinom, hipoglikemije su vrlo rijetke. Može izazvati smanjenje serumskog nivoa vitamina B12, ali makrocitna anemija nije opisana. Najopasnija neželjena pojava metformina je laktična acidozna koja je izuzetno rijetka ako se poštuju kontraindikacije za njegovu primjenu, a to su srčana slabost, bubrežna i jetrena insuficijencija.

Terapijske doze metformina se kreću od 500 do 3000 mg sa ciljem da se uvijek primjeni najmanja efikasna doza pa se ona po potrebi povećava. U svrhu minimiziranja gastrointestinalnih nuspojava, preporučljivo je započeti liječenje dozom od 500 mg dva puta dnevno ili jednom dozom od 850 mg uz povećanje doze po 500 mg sedmično ili 850 mg svake dvije sedmice. Ako se primjenjuju doze veće od 2000 mg, uzimanje metformina preporučljivo je raspodijeliti na tri puta dnevno.

Maksimalna dnevna doza iznosi 3000 mg, uz napomenu da doze preko 2000 mg nemaju dodatnu bolju efikasnost i slabije se podnose. Gastrointestinalni simptomi

kao neželjeni efekti su česti i zavisni od doze, a mogu se prevazići tokom uzimanja ili smanjenjem doze.

Neželjeni efekti metformina su anoreksija, nauzeja, povraćanje, bolovi u stomaku, dijareja (javljaju se u oko 20% liječenih bolesnika). Kod većine oboljelih one su prolazne i samo u oko 5% slučajeva nalažu prekid terapije. Metformin u formulaciji s produženim oslobađanjem ima sporiju apsorpciju, što se u kliničkim studijama povezuje s boljom podnošljivošću. Najopasnija, ali i vrlo rijetka komplikacija (3 od 100.000 pacijenata godišnje) je laktična acidozna i obično se javlja kod pacijenata kod kojih postoji insuficijencija jetre i bubrega.¹⁰

Kod starijih bolesnika nije poželjno primijeniti maksimalnu preporučenu dozu za odraslu populaciju, budući da kod njih postoji povećani rizik od razvoja/pogoršanja renalne funkcije.¹¹

Kod bolesnika s razvijenom jetrenom insuficijencijom potreban je oprez u primjeni metformina s obzirom na povećani rizik od razvoja laktične acidoze. Metformin ne treba primjenjavati kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom eGFR < 30 ml/min-1 [1.73 m], a kod pacijenata kod kojih je eGFR<45 mL/ min dozu je potrebno smanjiti.

Metformin ne treba primijeniti kod bolesnika s teškom insuficijencijom jetre, pankreatitisom, hroničnim alkoholizmom, pothranjenošću, stanjima koja uzrokuju hipoksiju kao što su hronične opstruktivne bolesti pluća i srčano zatajenje.^{12,13}

Metformin treba izostaviti 48 sati prije provođenja elektivnih radioloških pretraga s upotrebom jodnih kontrastnih sredstava i planiranog hirurškog zahvata. Ne smije se primjenjivati u akutnim stanjima koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput dehidracije, teške infekcije i šoka, u dijabetesnoj ketoacidozni.¹⁴

Iako se kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom metformin pokazao jednako siguran kao ostali antidiabetici (čak i kod onih pacijenata sa značajno redukovanim sistolnom funkcijom lijevog ventrikula) nije preporučljiva njegova primjena kod bolesnika hospitalizovanih radi srčanog zatajenja.¹⁵

Desetogodišnje praćenje UKPDS studije potvrdilo je vaskuloprotективni učinak metformina, odnosno smanjenje infarkta miokarda (33%) i ukupne smrtnosti (33%). Rezultati UKPDS studije pokazali su da liječenje metforminom, derivatima sulfonilureje i insulinom smanjuje nastanak mikrovaskularnih

komplikacija. Međutim, metformin je u poređenju s drugim lijekovima u gojaznih bolesnika smanjio i nastanak makrovaskularnih komplikacija kao što su infarkt miokarda (39%), kardiovaskularna smrtnost (50%) i ukupna smrtnost (36%) (294). Mogući mehanizmi kardiovaskularnog protektivnog učinka metformina uključuju poboljšanu kontrolu glikemije, redukciju nivoa metilglioksala, smanjenje sekrecije VLDL-a i triglicerida u plazmi te redukciju postprandijalne lipemije, poboljšanje funkcije endotela i smanjenje nivoa inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1), smanjenje tjelesne mase.¹⁶

Na kraju, može se sumirati sljedeće: Ukoliko se glikemija ne uspije regulisati samo metforminom, može se kombinovati s ostalim antidiabeticima pri čemu je patofiziološki racionalna kombinacija s pioglitazonom, inhibitorima DPP-4, GLP-1 analozima i SGLT2 inhibitorima, ali i preparatima SU. Zbog svog mehanizma djelovanja može se sigurno primijeniti i u kombinaciji sa insulinskom terapijom čime doprinosi postizanju dobre glikoregulacije uz manju ukupnu dnevnu dozu insulina, manje hipoglikemija i manji porast tjelesne težine.

Na tržištu Republike Srpske su dostupni sljedeći preparati metformina u dozi od 500, 850 i 1000 mg: Aglikem, Hemofarm; Fordex, Bosnalijek; Siofor, Berlin Chemie; Glucophage, Merck; Gluformin; Pliva kao i oblici sa prodoženim oslobađanjem: Glucophage XR 500 mg, Glucophage XR 750 mg i Glucophage XR 1000 mg, Merck.

2.2.2. SGLT2 inhibitori

SGLT2i su oralni lijekovi koji smanjuju glukozu u plazmi povećavanjem urinarne ekskrecije glukoze. Efekat sniženja glukoze kod ovih lijekova zavisan je od renalne funkcije. Započinjanje i nastavak terapije SGLT-2 lijekovima, ograničen je vrijednostima eGFR i zahtijeva povremeni nadzor renalne funkcije. Visoko efikasni su kod osoba sa normalnom renalnom funkcijom. Svi SGLT-2 povezani su sa gubitkom težine i smanjenjem krvnog pritiska. Sami i u kombinaciji sa metforminom ne povećavaju rizik od hipoglikemija. Empagliflozin i kanagliflozin pokazuju benefite na srce i bubreg kod pacijenata sa ustanovljenom ili visokim rizikom od ASKVB. Kardiološki i renalni benefiti se smanjuju pri eGRP od 30 mL/min, a njihova primjena nije odobrena kod eGFR <45 mL/min. Ova klasa lijekova povezana je sa povećanim rizikom za gljivične genitalne infekcije (najčešće vaginitis kod žena, odnosno balanitis kod muškaraca). SGLT-2 inhibitori povezani su sa povećanim rizikom od akutnog

bubrežnog oštećenja, dehidracije i ortostatske hipotenzije, pa je potreban oprez kod primjene u kombinaciji sa diureticima i/ili ACE inhibitorima, odnosno blokatorima angiotenzinskih receptora.

Djelovanje ove grupe lijekova zasniva se na inhibiciji SGLT2, transmembranskog proteina koji vrši o natrijumu zavisnu reapsorpciju glukoze i odgovoran je za više od 90% reapsorpcije glukoze u proksimalnom tubulu bubrega. Njegovom inhibicijom SGLT 2 inhibitori povećavaju ekskreciju glukoze urinom i posljedično smanjuju glukozu u plazmi.¹⁷

Povećano izlučivanje glukoze urinom (oko 70 g/dan) dovodi do gubitka energije (oko 280 kcal/ dnevno) i tjelesne težine (oko 2 kg). Njihov učinak nije zavisan o sekreciji i endogenoj rezervi insulina, što ih čini prihvatljivom terapijskom opcijom u svim fazama šećerne bolesti, nezavisno o trajanju i funkciji beta ćelija pankreasa.¹⁸

Lijekovi iz ove grupe mogu se koristiti kao monoterapija kod bolesnika koji ne podnose metformin ili u kombinaciji sa svim ostalim lijekovima za liječenje šećerne bolesti ukoliko se njima nije postigla uspješna regulacija glikemije kao i sa insulinom.¹⁹

Prosječno snižavaju HbA1c je za 0,66% do 1,0%, zavisno o početnoj vrijednosti, uz visok procenat bolesnika koji postižu ciljni HbA1c<7%. Pokazano je da smanjuju tjelesnu težinu za 1,8 kg sa malim rizikom za razvoj hipoglikemije. Zbog izraženog diuretskog efekta dovode do sniženja sistolnog (prosječno za 3,77 mmHg) i dijastolnog (prosječno za 1,75 mmHg) arterijskog pritiska u odnosu na placebo.²⁰

Najučestalije neželjene reakcije ove grupe lijekova su vulvovaginalna kandidijaza, infekcije mokraćnog sistema, poliurija ili polakisurija.^{21,22} Mogu se javiti posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija i hipotenzija uslijed osmotske diureze. Takođe, mogu izazavati reverzibilna povišenja kreatinina u serumu. Uz kanagliflozin je moguća pojava preloma zbog povećanog lučenja kalcijuma mokraćom mada se ova povezanost još ispituje. Prijavljeni su teški slučajevi dijabetesne ketoacidoze čiji mehanizam nastanaka još nije do kraja razjašnjen.²³ Zbog toga su FDA i EMA 2015. izdale posebno upozorenje za SGLT2 inhibitore.

Naime, SGLT2 je eksprimiran na alfa-ćelijama Langerhansovih ostrvaca te njegova inhibicija podstiče sekreciju glukagona, a moguća je i inhibicija transportera za ketone u bubregu, što može povećati ketonska tijela u krvi. Rizik

od ketoacidoze je veći kod bolesnika liječenih kombinacijom gliflozina i metformina.²⁴ Prije početka terapije potrebno je uzeti u obzir predisponirajuće faktore za ketoacidozu koji uključuju nisku rezervu insulina (nizak nivo C-peptida), povećanu potrebu za insulinom uslijed akutnih stanja; stanja ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije. Takođe, treba istaći da upotreba gliflozina kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom ograničava upotrebu diuretika i antagonista mineralokortikoidnih receptora zbog povećanog rizika od ortostatske hipotenzije, pogoršanja bubrežne funkcije i hiperkalijemije. Teško oštećenje jetre je kontraindikacija za kanagliflozin i empagliflozin, a dozu dapagliflozina treba prilagoditi. Dozu nije potrebno prilagođavati kod bolesnika sa blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Ne preporučuju se bolesnicima sa oštećenjem bubrežne funkcije kod kojih je eGFR manja od 60 ml/min. dok se kod eGFR manje od 45 ml/min. s primjenom ovih lijekova mora prekinuti. Empagliflozin u dozi od 10 mg i kanagliflozin u dozi od 100 mg mogu se primijeniti kod bolesnika sa eGFR>45min/min.²⁵ Inače, preporučuje se kontrola bubrežne funkcije prije početka liječenja SGLT2 inhibitorima i bar jednom godišnje nakon toga, prije početka istovremenog liječenja lijekovima koji mogu umanjiti bubrežnu funkciju te bar dva do četiri puta godišnje kada je bubrežna funkcija blizu nivoa umjerenog oštećenja (eGFR<60min/min/1,73m²). U bolesnika starijih od 75 godina, zbog ograničenog iskustva, nije preporučljivo započinjati s terapijom SGLT2 inhibitorima.

Prema zahtjevu regulatornih tijela FDA (Food and Drug Administration) i EMA (European Medicines Agency) sprovedene su randomizovane kliničke studije u cilju procjene kardiovaskularne sigurnosti. EMPA – REG OUTCOME studija je prvi put pokazala da lijek iz grupe SGLT2 inhibitora može redukovati velike KV događaje, kardiovaskularnu smrt, hospitalizaciju zbog srčane insuficijencije i ukupnu kardiovaskularnu smrt kada se doda standardnoj terapiji dijabetesa tipa 2 kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom.^{26,27}

U 2017. godini objavljeni su rezultati CANVAS programa koji je uz CANVAS studiju kardiovaskularnih ishoda kanagliflozina uključio i CANVAS-Renal studiju (CANVAS-R) koja je istraživala uticaj lijeka na bubrežnu funkciju kod bolesnika sa DMT2 i dokazanom KV bolešću ili visokim KV rizikom.²⁸ Primarni složeni ishod uključivao je KV smrtnost, nefatalni infarkt miokarda i moždani udar. Kanagliflozin je nakon prosječno 3,9 godina liječenja pokazao superiornost u poređenju s placebom u smanjenju primarnog ishoda (26,9 prema 31,5 /1000 bolesnika - godišnje).

Rezultati CANVAS-R studije dokazali su smanjenje progresije albuminurije i smanjenje složenih renalnih ishoda (sniženje glomerularne filtracije, potrebe za nadomjesnim liječenjem ili smrtnosti zbog bubrežne bolesti) za 40% (427). Međutim, uprkos dokazanoj KV superiornosti kod bolesnika liječenih kanagliflozinom u odnosu na placebo grupu uočena je značajno veća učestalost amputacija nožnih prstiju, prvenstveno palca i metatarzalnog dijela stopala (6,3 vs. 3,4/1000 bolesnika - godišnje). Mechanizam kojim kanagliflozin može povećati rizik od amputacije nije razjašnje ali je potrebno pri liječenju voditi računa o preventivnoj njezi stopala.²⁹

U DECLARE-TIMI 58 je pokazana efikasnost dapagliflozina u pogledu snižavanja glikoziliranog hemoglobina (HbA1c).³⁰ Međutim, u pogledu sigurnosti, dapagliflozin je doveo do veće stope nuspojava koje su se pojavile u liječenju i dovele do prekida liječenja (8,1% prema 6,9%), dijabetesne ketoacidoze (0,3% prema 0,1%) i genitalne infekcije (0,9% prema 0,1%). Posljednja dva događaja su poznate nuspojave inhibitora SGLT2.

S obzirom na mehanizam djelovanja i dokazanu KV protektivnost, SGLT2 inhibitori imaju značajno mjesto u algoritmu liječenja DMT2, posebno kod bolesnika s dokazanom KV bolešću ili multiplim faktorima rizika za nastanak kardiovaskularnog oboljenja.³¹ Zbog navedenog povoljnog dejstva, SGLT2 inhibitori su istaknuti i u smjernicama za liječenje srčane insuficijencije Evropskog kardiološkog društva. Međutim, radi specifičnog patofiziološkog mehanizma koji uključuje niz organskih sistema uključenih u homeostazu tečnosti, potrebna je procjena moguće koristi i štetnosti njihove primjene te prilagđavanje i ostale terapije, a ne samo antidiabetika.³²

Na tržištu Republike Srpske je dostupan preparat empagliflozin – Jardiance 10 mg i 25 mg, Boehringer.

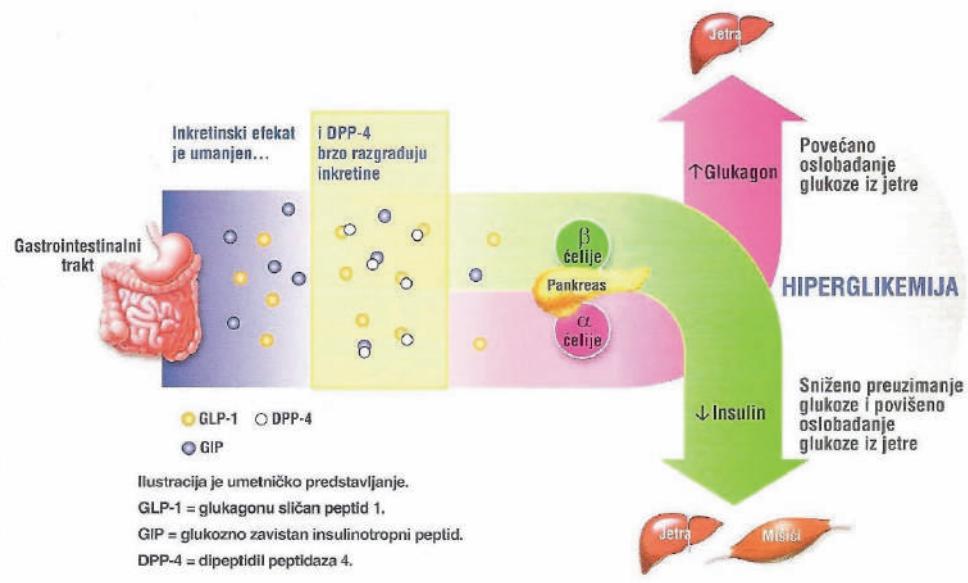
2.2.3. DPP- 4 inhibitori

DPP4 inhibitori su oralni lijekovi kojikoji inhibiraju enzim DPP-4, povećavaju sekreciju insulina i smanjuju sekreciju glukagona na glukozno zavisan način. Imaju umjereni efekat na sniženje glukoze. Lijekovi iz ove grupe djeluju tako što povećavaju nivo aktivnih inkretinih hormona kao što su GLP-1 i GIP.³³ Dobra im je podnošljivost, imaju neutralan efekat na tjelesnu težinu i minimalan rizik za hipoglikemiju kada se koriste u monoterapiji. Kada se dodaju na preparate SU rizik od hipoglikemije se povećava za 50% u odnosu na primjenu SU same. Preporučena doza DPP4 inhibitora treba da se prilagođava prema renalnoj funkciji. Moguća je rijetka pojava pankreatitisa i muskuloskeletalnih neželjenih efekata. Studije KV ishoda (CVOT) potvridle su KV sigurnost, ali ne i benefite (saksagliptin, alogliptin i sitagliptin).

Kod pacijenata sa tipom 2 DM-a, inkretinski efekat je umanjen i pored povišene glukoze u krvi, što dovodi do sniženog oslobađanja insulina iz beta ćelija i nesuprimovanog oslobađanja glukagona iz alfa ćelija. I jedan i drugi efekat dovode do povišenog nivoa glukoze u krvi.³⁴

DPP-4 je enzim koji se eksprimira na površini većine tipova ćelija i deaktivira niz bioaktivnih peptida, uključujući GIP i GLP-1. Stoga njegova inhibicija može uticati na regulaciju glukoze različitim mehanizmima, prvenstveno stimulacijom lučenja insulina iz beta ćelija gušterače i supresijom lučenja glukogona iz alfa-ćelija (Slika 3-3). Međutim, inhibitori DPP-4 imaju skroman učinak na nivo i aktivnost GLP-1 u poređenju s agonistima GLP-1R te stoga nemaju učinak na pražnjenje želuca niti učinak na centar za sitost i smanjenje tjelesne težine.³⁵

Kod pacijenata sa tip 2 dijabetesom, inkretinski efekat je umanjen i pored povišene glukoze u krvi



Slika 3-3. Mehanizam djelovanja inkretina

Slika modifikovana prema: Nauck M et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1986;29:46–52. Weber AE. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes. J Med Chem. 2004;47:4135–4141.

Inhibitori DPP-4 kao terapijska opcija se preporučuju u drugom koraku liječenja dijabetesa tipa 2 kada monoterapija metforminom i adekvatna ishrana i fizička aktivnost nisu dali zadovoljavajuće rezultate u pogledu glikemiske kontrole (3). Može se koristiti i kao monoterapija kod bolesnika koji imaju kontraindikacije za metformin ili ga ne podnose kao i kod bolesnika sa renalnom insuficijencijom. Takođe, kao monoterapija se predlažu i kod bolesnika sa visokim rizikom za hipoglikemiju pri primjeni preparata sulfonilureje, posebno vulnerabilne grupe kao što su pacijenti sa ishemijskim bolestima srca.³⁷ Primjena inhibitora DPP-4 se može razmotriti kao dodatna terapija kod bolesnika koji ne postižu adekvatnu kontrolu glikemije drugim antidijabeticima. Takođe se mogu koristiti i uz terapiju insulinom. Kada se primjenjuju u kombinaciji sa metforminom i/ili tiazolidindionima, treba nastaviti sa primjenom istih doza metformina i/ili tiazolidindiona kao i prije uvođenja DPP-4 inhibitora. Ukoliko se primjenjuju u

kombinaciji sa sulfonylurejom ili insulinom, potrebno je razmotriti primjenu niže doze sulfonylureje ili insulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nije potrebno prilagođavati dozu prema godinama starosti pacijenta. Međutim, kod starijih pacijenata doziranje DPP-4 inhibitora treba biti konzervativno zbog moguće smanjene funkcije bubrega u toj populaciji.

Sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin i vildagliptin su inhibitori DPP-4 dostupni za liječenje dijabetesa tipa 2. Ako se inhibitori DPP-4 koriste kod bolesnika sa hroničnom bolesti bubrega ($eGFR < 30 \text{ mL/min}$), preferira se linagliptin jer se prvenstveno eliminiše putem enterohepatičkog sistema.³⁸

Pokazano je da svi inhibitori DPP-4 imaju sličnu glikemijsku efikasnost i dovode do prosječnog sniženja HbA1c u rasponu od 0,65 do 0,8. S obzirom na to da je učinak GLP-1 zavisan o aktuelnoj koncentraciji glukoze u plazmi, ne postoji rizik hipoglikemije, a učinak na tjelesnu težinu je neutralan.

Takođe, postoje fiksne kombinacije preparata DPP-4 inhibitora sa preparatom metformina, dostupne u različitim dozama.

Kod svih lijekova iz ove grupe, sa izuzetkom linagliptina, potrebno je prilagođavanje doze u slučaju oštećenja bubrežne funkcije. Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrega ($eGFR \geq 30 \text{ do } \leq 50 \text{ ml/min}$) potrebno je primijeniti polovinu preporučene doze. Isto tako, kod bolesnika sa teškim oštećenjem bubrega ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$) ili završnim stadijumom bolesti bubrega koji zahtijevaju dijalizu potrebno je primijeniti jednu četvrtinu preporučene doze. Alogliptin i sitagliptin se mogu primjenjivati bez obzira na vrijeme dijalize. Saksagliptin se ne preporučuje kod bolesnika u završnom stadijumu bolesti bubrega kojima je potrebna hemodializa. Preporučena doza vildagliptina kod bolesnika sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti je 50 mg na dan. Prije početka liječenja i povremeno nakon toga preporučeno je da se funkcija bubrega na odgovarajući način procijeni.

Kod bolesnika sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks od 5 do 9) nije potrebno prilagođavanje doze alogliptina, saksagliptina i sitagliptina. Potreban je oprez pri primjeni saksagliptina kod bolesnika sa umjerenim oštećenjem jetre. Ne preporučuje se primjena alogliptina, saksagliptina i sitagliptina kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks > 9).

Vildagliptin se ne smije primjenjivati u bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući one u kojih su vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) prije početka liječenja bile trostruko više od gornje granice normale.³⁹ Pri primjeni linagliptina farmakokinetska ispitivanja nisu ukazala na potrebu prilagođavanja doze za bolesnike sa oštećenjem jetre, uz napomenu da nedostaje kliničkog iskustva kod tih bolesnika.

Sve preparate iz grupe DPP-4 inhibitora odlikuje uglavnom dobra podnošljivost. Randomizovana klinička istraživanja dokazala su da ni gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje, proliv, abdominalni bolovi) nisu učestalije u odnosu na placebo.⁴⁰ DPP-4 inhibitori ne povećavaju rizik nastanka pankreatitisa što je potvrđeno u više velikih istraživanja, pri čemu treba napomenuti da nije bilo nikakve razlike u incidenci pankreatitisa između pojedinih pripadnika grupe DPP-4 inhibitora. Metaanalize randomizovanih kliničkih ispitivanja takođe nisu potvrdile povećan rizik za karcinom gušterače kod bolesnika liječenih DPP-4 inhibitorom u odnosu na druge antidiabetičke lijekove. Naprotiv, u jednom istraživanju je uočen manji rizik za karcinom gušterače kod bolesnika liječenih DPP-4 inhibitorom u odnosu na one koji su primali sulfonilureju.

Iako nema dokaza o uzročnoj povezanosti ove grupe lijekova sa nastankom akutnog pankreatitisa ili karcinoma gušterače, regulatorna tijela FDA i EMA nastavljaju sa sistemskim praćenjem svih dostupnih podataka o njihovoj primjeni.⁴¹

Neke metaanalize sugeriju da postoji blago povećani rizik za srčanu insuficijenciju kod bolesnika sa DMT2 koji imaju postojeću KVB ili više faktora rizika za KVB. Nije jasno je li rizik specifičan za određene inhibitore DPP-4 i odnosi li se i na bolesnike bez KVB. Preporučuje se prekid terapije saksagliptinom i alogliptinom kod pacijenata koji razviju srčanu insuficijenciju. Naime, prema zahtjevu FDA, kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom sprovedene su randomizovane kliničke studije u svrhu dokaza kardiovaskularne efikasnosti i sigurnosti DPP-4 inhibitora. Jedne od prvih završenih studija vezanih za DPP-4 inhibitore i KV sigurnost su EXAMINE, SAVOR-53 i TECOS, koje su dokazale da primjena alogliptina, saksagliptina i sitagliptina u tih bolesnika ne povećava učestalost glavnih KV događaja (KV smrtnost, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni inzult) u odnosu na placebo.⁴²⁻⁴⁴ Tri DPP4 inhibitora, nama dostupna, su tri potpuno različite molekule. Kod DPP4 inhibitora ne postoji efekat klase. Po sniženju HbA1c su

uporedivi, ali po svemu ostalom različiti (Slika 3-4). Tako je, na primjer, sitagliptin modifikovana aminokiselina dok je vildagliptin derivat cijanopirolidina. Zbog toga imaju različito poluvrijeme eliminacije. Sitagliptin ima poluvrijeme eliminacije 12,4 sata, pa se dozira jednom dnevno.

Inhibitori DPP-4 razlikuju se prema molekulskoj strukturi i farmakološkim osobinama^a

Hemiska struktura	β -fenetilamini ¹	Cijanopirolidini ²	Aminopiperidin ³
Generički naziv	Sitagliptin ¹	Vildagliptin ²	Alogliptin ³
Molekulska struktura ³	<p>The table contains three chemical structures. Sitagliptin (left) is a beta-fenethylamine derivative with a 4-fluorophenyl ring attached to a propanoic acid chain, which is further linked to a 2-(2,2,2-trifluoroethyl)imidazolidine-2-carboxamide group. Vildagliptin (middle) is a ciano-piperidine derivative with a cyclopentane ring fused to a piperidine ring, containing a cyano group (-CN) and a hydroxyl group (-OH). Alogliptin (right) is an aminopiperidin derivative with a pyridine ring fused to a piperidine ring, containing a cyano group (-CN) and an amino group (-NH2).</p>		
Inhibitorna aktivnost na DPP-4 (IC_{50})	~18 nM ¹	5,3 nM ⁴	6,9 nM ¹¹
Poluživot	12,4 h ²	~2 – 3 h ⁶	21 h ¹⁰

^aFarmakodinamička ispitivanja sprovedena su u različitim sistemima testiranja pa ih ne bi trebalo upoređivati.

DPP-4 = dipeptidil peptidaza-4.

Izvor: 1. Sažetak opisa svojstava lijeka JANUVIA odobren u EU-u. 2. Sažetak opisa svojstava lijeka Galvus odobren u EU-u. 3. Sažetak opisa svojstava lijeka Vipidia odobren u EU-u. .

Slika 3-4. Razlike DPP-4 inhibitora prema molekulskoj strukturi

Izvor: 1.Sažetak opisa svojstva lijeka januvia odobren u EU.2. Sažetak opisa lijeka galvus odobren u EU. 3.Sažetak opisa lijeka vipidia odobren u EU.

S druge strane, vildagliptin ima poluvrijeme eliminacije dva sata i trebalo bi da se dozira 12 puta dnevno. Međutim, prisutna cijanidna grupa mu omogućava kovalentno vezivanje, pa je lijek cijanidnom grupom vezan za receptore i kada se očisti iz cirkulacije. Stoga se dozira dva puta dnevno (Slika 3-5).

RAZLIKE DPP-4 INHIBITORA

Način primjene lijeka^{1,2,3}



	Sitagliptin ¹	Vildagliptin ²	Alogliptin ³
Dnevno doziranje	1x	2x	1x
Neovisno o obroku	✓	✓	✓
Iznad 18 god	✓	✓	✓
Sigurna primjena kod starijih	✓	✓	✓

1. SPC Januvia, 2. SPC Galvus, 3. SPC Vipidia

Izvor: 1. Sažetak opisa svojstava lijeka JANUVIA odobren u EU-u. 2. Sažetak opisa svojstava lijeka Galvus odobren u EU-u. 3. Sažetak opisa svojstava lijeka Vipidia odobren u EU-u. .

Slika 3-5. Način primjene različitih DPP-4 inhibitora u zavisnosti od molekulske strukture i poluvremena eliminacije

Izvor: 1.Sažetak opisa svojstva lijeka januvia odobren u EU.2. Sažetak opisa lijeka galvus odobren u EU. 3.Sažetak opisa lijeka vipidia odobren u EU.

Osnovna prednost DPP-4 inhibitora u odnosu na druge grupe peroralnih lijekova je efikasnost u postizanju glikoregulacije, uz manji broj hipoglikemija i bez porasta tjelesne težine kao i mogućnost primjene u kombinaciji sa svim ostalim antidiabetesnim lijekovima, uključujući insulin, te dobar sigurnosni profil.⁴⁵ Nedostatak je relativno kratak period primjene u kliničkoj praksi sa posljedičnim nedostatkom završenih studija praćenja dugoročnih ishoda.

Ukoliko govorimo o kontraindikacijama, lijekovi iz ove grupe se ne smiju prepisivati oboljelim od šećerne bolesti tipa 1, pacijentima mlađim od 18 godina i trudnicama.⁴⁶ Bolesnicima sa teškom insuficijencijom bubrega (eGFR <30 ml/min) dozvoljena je primjena linagliptina u punoj dozi, dok je kod ostalih

pripadnika ove grupe lijekova potrebno prilagođavanje doze. Vildagliptin je kontraindikovan kod bolesnika sa oštećenjem jetrene funkcije.⁴⁷ Takođe se ne preporučuje primjena ove grupe lijekova kod bolesnika sa preboljelim pankreatitisom u anamnezi, a potreban je oprez i kod onih sa rizičnim faktorima za pankreatitis kao što su hiperlipidemija, etilizam ili holelitijaza.⁴⁸

Na kraju se može reći da mehanizam djelovanja DPP-4 inhibitora koji slijedi fiziološke principe homeostaze glukoze opravdava visoku zastupljenost ove grupe oralnih hipoglikemika u algoritmu liječenja dijabetesa tipa 2. Uzimajući u obzir prednosti DPP-4 inhibitora u odnosu na derivate sulfonilureje, predstavnici ove grupe lijekova predstavljaju logičan izbor nakon terapije metforminom.⁴⁹

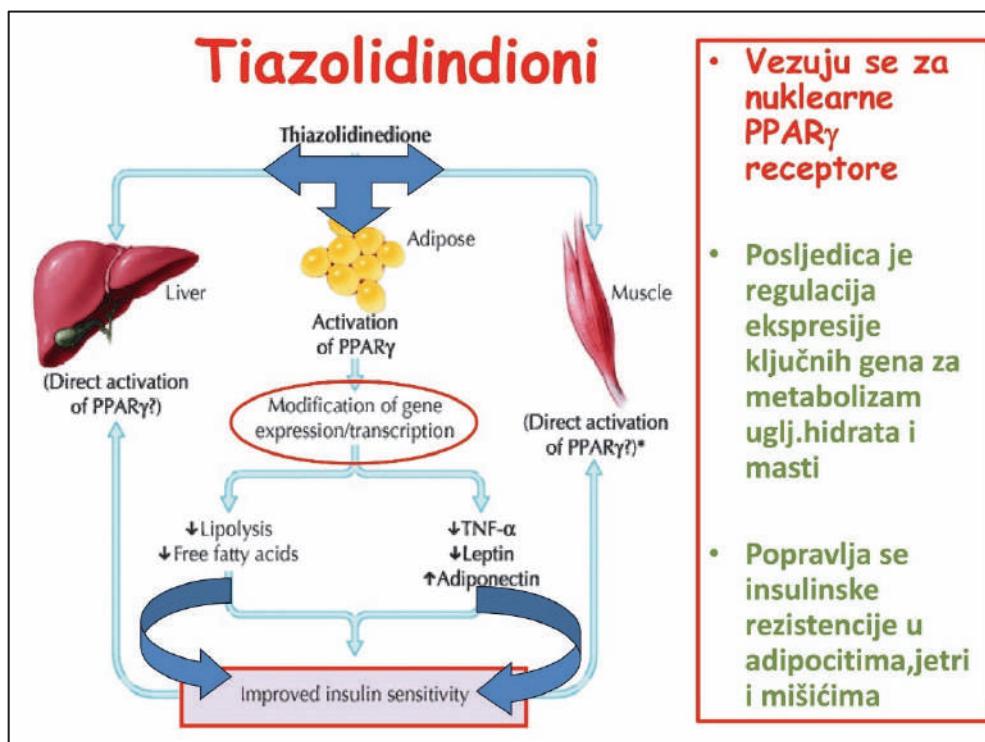
Odlikuje ih i komplementarni mehanizam djelovanja sa pioglitazonom, SGLT2 inhibitorima kao i mogućnost kombinacije sa insulinskom terapijom.

Na tržištu Republike Srpske dostupni su sljedeći DPP-4 preparati: sitagliptin - januvia 100 mg, Merck Sharp; vildagliptin - galvus 50 mg, Novartis; vildagliptin - agnis 50 mg, Belupo; alogliptin- vapidia 25mg i 12,5 mg, Takeda.

Na tržištu Republike Srpske dostupne su i fiksne kombinacije DPP-4 inhibitor plus metformin: sitagliptin+metformin – janumet (50/1000 mg), Merck Sharp; vildagliptin+metformin- eucreas (50/850 mg i 50/1000 mg); vildagliptin + metformin- agnis combi (50/850 mg); alogliptin + metformin- vapidomet (12,5 +1000 mg).

2.2.4. Tiazolidindioni (pioglitazon, roziglitazon)

Veživanje ovih preparata za specifične intraćelijske receptore, peroxisom proliferator aktivisane receptore (PPAR) gama dovodi do ekspresije gena koji kodiraju proteine uključene u metabolizam glukoze i lipida kao i diferencijaciju preadipocita u adipocite.⁵⁰ Djeluje na insulinsku rezistenciju, prvenstveno u mišićnom tkivu tako što direktno stimuliše insulinom posredovano preuzimanje glukoze stimulisanjem transporta glukoze, ubrzanjem sinteze glikogena i oksidacije glukoze. Povećano preuzimanje slobodnih masnih kiselina u masnom tkivu može dovesti do povećanja tjelesne težine i porasta jetrenih enzima (Slika 3-6).



Slika 3-6. Mehanizam djelovanja tiazolidindiona

Slika preuzeta iz: Đorđević PB. Primena oralnih preparata u lečenju šećerne bolesti. U: Diabetes mellitus. Inovacije znanja X. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2002.

Njihov osnovni efekat je smanjenje hepaticne produkcije glukoze i povećanje perifernog iskorišćavanja glukoze.⁵¹ Za sada se ovi lijekovi koriste prevashodno u terapiji oboljelih od dijabetesa sa stečenom insulinskom rezistencijom.

Najviše ispitivani u ovoj grupi lijekova su rosiglitazon i pioglitazon. Mada direktna upoređivanja nisu moguća izgleda da ova dva lijeka imaju sličnu efikasnost. Dejstvo zavisi od prisustva egzogenog ili endogenog insulina i insulinske rezistencije. Dokazano je da lijekovi iz ove grupe popravljaju jutarnju i postprandijalnu hiperglikemiju u gojaznih pacijenata sa dijabetesom tipa 2, što je praćeno redukcijom jutranje i postprandijalne insulinemije. Lijek nema efekata na insulinsku sekreciju i ne izaziva hipoglikemiju te se ne ubraja u grupu hipoglikemika, već u grupu antihiperglikemika. Preparat iz ove grupe (rosiglitazon) može uzrokovati retenciju tečnosti koja dovodi do oticanja i porasta

tjelesne težine što može pogoršati srčane probleme ili dovesti do srčane insuficijencije. Rijetko rastu enzimi jetre, ali je praćenje neophodno.⁵²

Ovaj lijek se može uzimati kao monoterapija kod bolesnika koji ne podnose metformin ili im je kontraindikovan ili u kombinaciji sa još jednim ili dva peroralna antidiabetesna lijeka.⁵³ Kod bolesnika s prediabetesom pokazana je niža stopa progresije bolesti u dijabetes. Opravdana je i njegova primjena uz insulin i uz GLP-1 agoniste. Ukupna preporučena dnevna doza iznosi od 15 do 45 mg, primjenjeno u jednoj dnevnoj dozi, nezavisno od uzimanja obroka. Kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Odnosno, iako se tiazolidindioni mogu primijeniti u svim stepenima bubrežne insuficijencije potreban je oprez zbog retencije tečnosti i mogućeg razvoja srčane insuficijencije. Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagođavanje doze, ali se savjetuje oprez zbog povećanog rizika od kardijalne dekompenzacije. Prema uputstvu za upotrebu lijeka, pioglitazon se ne smije koristiti kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre.⁵⁴

Pioglitazon može uzrokovati edeme, kongestivnu srčanu insuficijenciju, povećanje tjelesne težine nezavisno od nakupljanja tečnosti (prvenstveno na račun ekstraabdominalnog masnog tkiva), anemiju, makularni edem, frakture kostiju te rijetko i teže jetreno oštećenje. Edem je prijavljen kao nuspojava u 6-9% bolesnika liječenih pioglitazonom tokom jedne godine u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. U komparativnim grupama (sulfonilureja, metformin) učestalost edema je bila 2-5%. Edemi su bili uglavnom blagi i obično nisu zahtijevali prekid liječenja. Postmarketinški izvještaji govore o novonastalom ili pogoršanju postojećeg makularnog edema sa smanjenom oštrinom vida kod bolesnika koji su bili na terapiji tiazolidindionima, uključujući i pioglitazon. Nije jasno postoji li direktna povezanost između liječenja pioglitazonom i makularnog edema, pa stoga ljekari moraju obratiti pažnju na mogućnost pojave makularnog edema kod bolesnika koji se žale na smetnje oštine vida.⁵⁵

Tokom postmarketinškog praćenja bilo je izvješaja i o hepatocelularnoj disfunkciji. Stoga se kod bolesnika koji se liječe pioglitazonom preporučuje redovno praćenje jetrenih enzima. Jetrene enzime treba provjeriti u svih bolesnika prije početka liječenja pioglitazonom.

Ako se vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) tokom liječenja pioglitazonom povise na vrijednosti koje su tri puta i više iznad gornje granice normale, nivo jetrenih enzima treba što prije ponovo odrediti. Ako i nakon ponovnog

određivanja ALT vrijednosti ostanu više od trostrukе vrijednosti gornje granice, liječenje pioglitazonom treba prekinuti. Primjena pioglitazona je kontraindikovana kod bolesnika sa poznatom preosjetljivošću na pioglitazon ili bilo koju pomoćnu materiju u tabletama, aktuelnom ili prethodnom srčanom insuficijencijom (NYHA stepen I do IV), oštećenjem funkcije jetre te dijabetičkom ketoacidozom.

Pioglitazon se može primijeniti kao dvojna oralna terapija u kombinaciji sa metforminom, posebno kod bolesnika sa prekomjernom tjelesnom težinom ili neadekvatnom kontrolom glikemije uprkos maksimalnim dozama metformina, te sa sulfonilurejom, ali samo kod bolesnika sa netolerancijom na metformin ili u onih u kojih je metformin kontraindikovan te kod onih koji uprkos maksimalnim dozama sulfonilureje nisu postigli zadovoljavajuću kontrolu glikemije.

Takođe, pioglitazon se može primijeniti i kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2 na insulinском liječenju a koji nemaju adekvatnu kontrolu glikemije samo insulinom i kod kojih je liječenje metforminom neprikladno zbog kontraindikacija ili netolerancije. Može se koristiti i sa lijekovima koji djeluju putem modulacije inkretinskog učinka (DPP-4 inhibitori, agonisti GLP-1).

Može se zaključiti da je pioglitazon veoma efikasan peroralni lijek za liječenje DM2 u monoterapiji te u dvojnoj i trojnoj kombinaciji peroralnih lijekova u kombinaciji sa insulinom ili sa GLP-1 analozima ili DPP-4 inhibitorima. Očekivane dodatne koristi od ovog lijeka uključuju povoljno djelovanje na lipidni profil te na omjer albumina i kreatinina, kao i nižu incidencu rekurentnih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Nuspojave poput edema, nefatalne kongestivne srčane insuficijencije te frakturna, jetrenog oštećenja i makularnog edema ograničavaju njegovu primjenu.⁵⁶

2.2.5. Sulfonilureja

Sulfonilureja predstavlja oralne lijekove koji snižavaju glukozu poticanjem sekrecije insulina iz beta ćelija. Relativno su jeftini i visoko efikasni u sniženju glukoze. Povezani su sa povećanjem tjelesne težine i visokim rizikom od hipoglikemije, a koja se često želi smanjiti redukcijom doze što rezultuje u povećanju HbA1c. Poznati su po tome da ne osiguravaju dugoročno sniženje glukoze. Razlike među pojedinim lijekovima unutar ove grupe ogledaju se u njihovoj sigurnosti i efikasnosti. Glibenklamid ima veći rizik od hipoglikemija u odnosu na druge preparate iz ove grupe. Glipizid, glimepirid i gliklazid imaju niži

rizik od hipoglikemija u odnosu na druge. Novije generacije preparata SU koje imaju manji rizik od razvoja hipoglikemije imaju i veće troškove.

Preparati sulfonilureje direktno stimulišu lučenje insulina iz beta ćelije vezivanjem za sulfonilureja receptor u membrani beta ćelije i zatvaranjem kalijumskih (K^+) kanala.

Usljed smanjenog izlaska kalijuma iz beta ćelije dolazi do njene depolarizacije, otvaranja kalcijumskih kanala, povećanog ulaska jona kalcijuma u ćeliju i aktivacije proteina koji izaziva oslobađanje granula insulina (prva faza lučenja). Zatim, u drugoj fazi lučenja granule se premještaju u membranu i insulin izlazi van beta ćelija.⁵⁷

Pored ovog mehanizma preparati SU mogu da aktiviraju protein kinazu C. Do pojava hipoglikemije dolazi onda kada SU započne izlučivanje, a u to vrijeme je vrijednost glikemije ispod one koja je neophodna za lučenje insulina (5 mmol/l). Insulinotropni efekti i efikasnost SU zavise od njihove intrinsic molekulske aktivnosti kao i od njihovog različitog stepena vezivanja za SU receptore što opet zavisi od razlika u njihovoj molekulskoj strukturi.⁵⁸

Poznato je da najveći stepen vezivanja za receptore imaju glibenklamid i glipizid, srednji imaju glikvidon, gliklazid a najmanji hlorpropamid i tolbutamid (samo 1/1000 dio od onog kojeg imaju glibenklamid i glipizid). Mehanizam djelovanja je, u stvari, sličan djelovanju glukoznog stimulusa, a bitna razlika je u činjenici da preparati sulfonilureje ne stimulišu sintezu, već samo sekreciju insulina.⁵⁹

Hronična primjena derivata sulfonilureje kod oboljelih sa dijabetesom tipa 2, dovodi do snižavanja nivoa glukagona u serumu. Ovo doprinosi njihovom hipoglikemijskom efektu. Tačan mehanizam ovog dejstva još nije poznat.⁶⁰ Djelovanje preparata sulfonilureje na insulinsku senzitivnost njihovim ekstrapankreatičnim efektima (povećanje broja insulinskih receptora i povećanje afiniteta receptora) nije pouzdano dokazano i još se vode mnoge debate oko ovog pitanja.

Preparati sulfonilureje se međusobno razlikuju po farmakokinetskim specifičnostima, pojavi sekundarnog terapijskog neuspjeha, nekim specifičnostima u mehanizmu djelovanja i neželjenim efektima.⁶¹ S obzirom na to da se na tržištu nalazi veći broj preparata SU ljekar može odrediti koji će lijek iz ove grupe upotrijebiti, uzimajući pri tom sljedeće parametre u obzir: farmakokinetiku i farmakodinamiku i specifičnosti u mehanizmu djelovanja, upoređivanje

metaboličkih efekata, interakcije sa drugim lijekovima, mogućnost upotrebe u insuficijenciji bubrega.⁶² Takođe se mora uzeti u obzir procenat primarnog, sekundarnog i tercijarnog terapijskog neuspjeha, sklonost ka izazivanju hipoglikemije i režim i uspjeh pri kombinovanoj terapiji.

Na raspolaganju su nam sljedeći preparati sulfonilureje:

Glibenklamid je prvi uvedeni lijek II generacije. Izaziva češće hipoglikemije, naročito u insuficijenciji bubrega i kod bolesnika starijih od 65 godina. Ispoljava supresiju glukoneogeneze u jetri i ima snažniji akutni efekat na smanjenje glikemije od glipizida. Dovodi do povećanja tjelesne mase. Dozira se jedanput dnevno, rjeđe dva puta, u maksimalnoj dnevnoj dozi od 20 mg, a započinje se sa 5 mg dnevno. To je lijek s dobrom i brzom apsorpcijom (85%, nezavisno od obroka).

Dobro se vezuje za proteine plazme (99%), metaboliše se hidroksilacijom u jetri a metaboliti imaju hipoglikemijski učinak. Izlučuje se jetrom i bubregom.^{63,64}

Glipizid ima jače ukupno dejstvo (u toku 24 sata) na snižavanje glikemije u odnosu na glibenklamid. Inače, ispoljava najbrže i najkraće dejstvo u poređenju sa ostalim preparatima SU pa se uzima neposredno pred obrok. Postoji i preparat produženog dejstva (glipizid-GITS) koji se daje jedanput dnevno. Ispoljava istu efikasnost kao i brzodjelujući preparat. Oba oblika lijeka rijetko daju hipoglikemiju.

Gliklazid se s obzirom na farmakokinetiku i farmakodinamiku daje dva ili tri puta dnevno, prije ili nakon obroka. Maksimalna dnevna doza je 120 mg, a započinje se sa 30 mg dnevno. Mikronizovani preparat primjenjuje se jednom dnevno u maksimalnoj dnevnoj dozi od 120 mg, ima dobru bioraspoživost i zahtjeva nižu dozu lijeka za isti učinak.

Stimulacija insulinske sekrecije raste s dužim trajanjem terapije. Moguća je akumulacija u srednjim ili teškim slučajevima bubrežne insuficijencije. Ispoljava neke specifične efekte u odnosu na druge preparate SU, a to su: smanjenje adhezivnosti i agregacije trombocita, normalizacija usporene fibrinolize, antioksidativna dejstva, povoljan efekat na normalizaciju endotelne disfunkcije, ne ispoljava štetna kardiovaskularna dejstva itd. Gliklazid se u najvećoj mjeri biotransformiše u jetri te potom izlučuje bubrežima. Manje od 1% lijeka se izlučuje bubrežima nepromijenjen.⁶⁵

Glikvidon - s obzirom na to da posjeduje kratak poluživot u plazmi i pretežno se eliminiše preko jetre 95% a samo 5% preko bubrega, može se davati i u bubrežnoj insuficijenciji. Ne daje hipoglikemije. Glikvidon se brzo i gotovo u potpunosti apsorbuje, postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi za oko dva sata. Primjenjuje se u jednoj ili dvije dnevne doze prije obroka, započinje se s 15 mg dnevno, a maksimalna dnevna doza je 120 mg.

Glimepirid - kao i prethodni preparati pripada II generaciji preparata SU. Ima brže ali kraće dejstvo, posebno na nivou ekstrapankreasnih tkiva od glibenklamida. Lučenje insulina se nastavlja i poslije smanjivanja hiperglykemije. Glimepirid se brzo i dobro apsorbuje, maksimalnu koncentraciju postiže za 2-3 sata proporcionalno dozi lijeka. Primjenjuje se jedanput dnevno, početna doza je 1-2 mg, a maksimalna 6 mg dnevno.^{66,67}

Osnovna indikacija za primjenu preparata sulfonilureje je šećerna bolest tip 2 kod pacijenata u kojih nije postignut zadovoljavajući efekat higijensko dijetetskim režimom i monoterapijom metforminom. Mogu se primijeniti i kao prvi lijek u slučaju nepodnošenja ili kontraindikacije za primjenu metformina. Prepostavka za njihov učinak je održana endogena rezerva insulina. Kada se govori o njihovom uticaju na glikemiju može se reći da derivati sulfonilureje imaju jak učinak na regulaciju glikemije, dovode do sniženja HbA1C za 1-2 %. Međutim, zbog mehanizma djelovanja nezavisnog od nivoa glikemije uzrokuju pogoršanje disfunkcije beta ćelija, zbog čega postepeno dolazi do slabljenja njihovog učinka. Nekoliko in vitro studija pokazale su indukcije apoptoze beta ćelija uz primjenu sulfonilureje, pa je upitno pogoršava li primjena sulfonilureje funkciju beta ćelija u kasnijoj fazi bolesti.⁶⁸

Neželjeni efekti preparata sulfonilureje su: hipoglikemija, porast tjelesne težine, kožne reakcije, hematološke komplikacije (trombocitopenija, agranulocitoza, hemolitička anemija), gastrointestinalni simptomi, hiponatremija, poremećaji funkcije jetre. Sulfonilureju treba oprezno primjenjivati kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom, u onih koji ne prepoznaju simptome hipoglikemije (stariji pacijenti, uz istvremenu primjenu beta blokatora, kod autonomne neuropatije). Primjena glinida je zbog njihovog mehanizma djelovanja i kraćeg poluvremena života u cirkulaciji povezana sa manjom učestalošću hipoglikemija. Pored hipoglikemije kao jednog od glavnih neželjenih efekata ove grupe lijekova, kao druga važna nuspojava jeste porast tjelesne težine,

uobičajeno za 1-4 kg, koji je nepoželjan a posebno u onih bolesnika s već prisutnim viškom tjelesne težine.

Povećanje tjelesne težine, na račun visceralnog masnog tkiva povezano je povećanjem insulinske rezistencije i drugih adipocitokina s aterogenim učinkom. Rijetke nuspojave uključuju osipe po koži, holestazu, hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, agranulocitozu, crvenilo i hiponatremiju.

Lijekovi koji mogu potencirati djelovanje preparata sulfonilureje su: salicilati, sulfonamidi, inhibitori MAO, alopurinol, beta blokatori. Lijekovi koji mogu umanjiti djelovanje preparata sulfonilureje su: kortikosteroidi, diuretici, fenobarbiton, oralni kontraceptivi.

Kontraindikacije za primjenu ovih lijekova su: DM tip 1, akutne metaboličke dijabetesne komplikacije, insuficijencija jetre i bubrega. Takođe, kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 koji koriste ove preparate treba prekinuti sa primjenom preparata sulfonilureje u slučaju težeg febrilnog stanja, graviditeta ili težih operativnih zahvata. Preparati prve generacije danas se više ne koriste. Njihova primjena je napuštena primarno zbog protrahovanih hipoglikemija, zbog dugog poluvremena života (hlorpropamid 24-48 sati) i prisustva aktivnih metabolita. Danas su u upotrebi preparati druge i treće generacije.

Može se zaključiti da derivati sulfonilureje imaju snažan učinak na sniženje glikemije, kojeg ne odlikuje trajnost te tokom vremena njihova djelotvornost postepeno slabi. Uprkos njihovom mehanizmu djelovanja, nezavisnom o nivou glikemije, povezanošću s hipoglikemijama i povećanjem tjelesne težine, zbog visoke djelotvornosti u regulaciji glikemije i niske cijene i dalje imaju mjesto u liječenju bolesnika dijabetesa tipa 2.

Na tržištu Republike Srpske dostupuni su sljedeći sulfonilureja preparati: glimepirid – glimepirid, tbl. 1mg, 2 mg, 3 mg i 4 mg, *Hemofarm*; glimepirid – amaryl, tbl. 1 mg, 2 mg, 3 mg i 4 mg, *Sanofi*; glimepirid – melpamid, tbl. 1 mg, 2 mg i 3 mg, *Bosnalijek*; glimepirid – meglimid, tbl. 2 mg, 3 mg i 4 mg, *Krka*; glibenklamid – maninil, tbl. 1,75 mg i 3,5 mg, *Berlin Chemie*; glibenclamid – daonil, tbl. 5 mg; *Sanofi*; gliklazid – diaprel MR 60 mg, *Servier*.

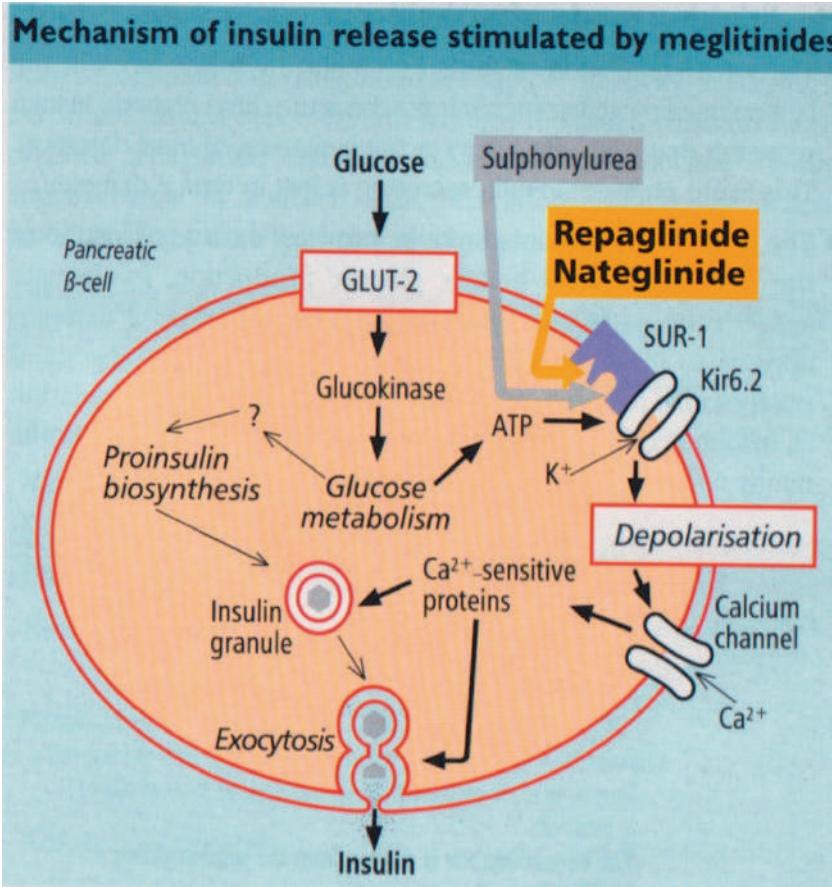
2.2.6. Drugi oralni lijekovi za snižavanje glukoze

U ovu grupu spadaju meglitinidi i inhibitori alfa glukozidaze koji se ne koriste često u našim uslovima.

a) Meglitinidi

Analozi meglitinida su dobili ime „sredstva koja oslobođaju insulin u toku obroka“ (oko tri sata). Važno je istaći da zbog kratkotrajnog djelovanja ovi lijekovi ne dovode do hiperinsulinemije.^{69,70} Lijek iz ove grupe, repaglinid, ne spada u grupu preparata sulfonilureje, ali mu je mehanizam djelovanja dosta sličan.

Repaglinid je prvo sredstvo iz ove grupe uvedeno u kliničku praksu. Ovaj preparat modulira oslobođanje insulina iz beta ćelija pankreasa time što reguliše metabolizam kalijuma (izlazak iz ćelije kroz kalijumske kanale). Mehanizam dejstva je isti kao kod SU ali su receptori različiti (Slika 3-7). Ovaj lijek se jednim dijelom vezuje za ista mjesta za koja se vezuju i derivati sulfonilureje, ali repaglinid nema direktno dejstvo na insulinsku egzocitozu.⁷¹ Koristi se za regulaciju postprandijalne hiperglikemije. Kombinacija SU i meglitinida se ne preporučuje jer ne dolazi do popravljanja kvaliteta lučenja insulina. Ovi lijekovi nemaju ekstrapankreasni efekat. Mogu dovesti do porasta tjelesne težine ali u manjoj mjeri od preparata sulfonilureje.⁷²



Slika 3-7. Mehanizam djelovanja meglitinida

Slika preuzeta iz: Malaisse WJ. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. Treat Endocrinol. 2003;2(6):401-14.

Dejstvo lijeka nastupa brzo i dostiže maksimum za jedan sat i traje ukupno 3-5 sati. Zbog svog brzog dejstva repaglinid je posebno indikovan za smanjenje postprandijalne hiperglikemije. Iz tog razloga se uzima prije početka svakog obroka (15-30 minuta) i maksimalno povećanje insulinemije se vidi 30 minuta poslije uzimanja lijeka. Doziranje treba odrediti ljekaru u skladu sa bolesnikovim potrebama. Preporučena početna doza je 0,5 mg. Između svakog koraka titracije doze trebalo bi da prođe jedna do dvije sedmice (doza se koriguje na osnovu mjerjenja odgovora nivoa glukoze u krvi). Ako su bolesnici prethodno bili lijećeni drugim oralnim antidiabetikom, preporučena početna doza je 1 mg. Preporučena

maksimalna pojedinačna doza je 4 mg i uzima se prije glavnih obroka. Ukupna maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 16 mg. Postoji rizik od hipoglikemije ako bolesnik propusti obrok ili unese neadekvatne ugljene hidrate.

Repaglinid se može davati u kombinaciji s metforminom ako se primjenom samog metformina ne postiže dobra regulacija glukoze u krvi. U tom slučaju potrebno je nastaviti sa propisanom dozom metformina, a repaglinid davati dodatno. Početna doza repaglinida je 0,5 mg prije glavnih obroka a titriranje doze zavisi o nivou glukoze u krvi kao i kod monoterapije.

Nateglinid ima nešto brže i kraće dejstvo od repaglinida. Smatra se da baš njega treba koristiti u kombinaciji sa nekim sredstvom koje smanjuje rezistenciju na insulin. Preporučena početna doza je 60 mg tri puta na dan prije obroka. Ta doza se može povećati do 120 mg tri puta na dan. Najveća preporučena dnevna doza je 180 mg tri puta na dan koju treba uzimati prije tri glavna obroka.⁷³

Neželjene reakcije glinida su: hipoglikemijske reakcije, prolazni poremećaji vida, gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje, abdominalni bolovi), hipersenzitivne kožne reakcije. Kontraindikacije su iste kao i kod primjene preparata sulfonilureje. Nisu sprovedena ispitivanja glinida kod trudnica i dojilja te ih je potrebno izbjegavati u ovim stanjima.

Nekada dostupan na našem tržištu: repaglinid – Novo Norm, tbl. 0,5 mg, 1 mg i 2 mg, *Novo Nordisk*.

b) Inhibitori alfa-glukozidaze

Lijekovi iz ove grupe usporavaju brzinu ulaska glukoze u cirkulaciju poslije obroka a time i postprandijalnu hiperglikemiju.⁷⁴ Oni inhibiraju dejstvo enzima alfa glukozidaze koji u tankom crijevu razlaže ugljene hidrate pripremajući ih za resorpciju od polisaharida i disaharida do monosaharida tj. glukoze koja se resorbuje.⁷⁵

Najviše ispitivan u ovoj grupi lijekova je kompleksni oligosaharid akarboza. Akarboza se 1000 puta jače vezuje za crijevne disaharidaze nego što to čine prirodni ugljeni hidrati. Ovim se usporava resorpcija većine ugljenih hidrata, kao što su maltoza, saharoza, skrob i dekstrini, ali ne i laktosa. Ova kompetitivna inhibicija alfa glukozidaze ograničava postprandijalno povišenje glikemije, čime se postiže ušeda u insulinu.⁷⁶ Sniženje glikemije iznosi 30-50%.

Ovi lijekovi ne inhibiraju resorpciju glukoze već se ona pomjera ka donjim dijelovima tankog crijeva i usporena je. To dalje dovodi do poremećaja signala za lučenje gastrointestinalnih hormona, želučanog inhibitornog peptida (GIP) dok je lučenje glukagonu sličnog peptida -1 (GLP-1) povećano. Oba peptida povećavaju lučenje insulina što uspostavlja ravnotežu u lučenju ovog hormona jer inhibitori alfa glukozidaze smanjuju lučenje insulina prije svega u postprandijalnom periodu.⁷⁷

Ordinira se tri puta dnevno u dozi od 50 mg do 100 mg u toku obroka. Ne očekuju se hipoglikemije jer i ovaj lijek pripada grupi antihiperglikemijskih a ne hipoglikemijskih sredstava. Najvažniji neželjeni efekti su flatulencija i dijareja. Naime, primjenom akarboze oligosaharidi i polisaharidi ne podlježu razgradnji u tankom crijevu, ali u debelom crijevu dolazi do njihove razgradnje bakterijskim enzimima. Zbog toga se vrlo često, u više od 30% bolesnika, javljaju nuspojave probavnog sistema: nadutost, flatulencija, dijareja i bol u stomaku koje u značajnoj mjeri mogu ometati pacijenta u svakodnevnim aktivnostima i biti uzrok prekidu liječenja. Nuspojave se mogu umanjiti započinjanjem liječenja niskim dozama, na primjer 50 mg dnevno, sa postepenim povećanjem doze u nedjeljnim ili dvonedjeljnim intervalima.

Međutim, meta analizom se utvrdilo da se pri dozama višim od 3x50 mg povećava učestalost nuspojava a bez dodatnog poboljšanja HbA1c. Tablete akarboze uzimaju se cijele s malo tečnosti neposredno prije obroka, ili sažvakane sa prvim zalogajima hrane. Ako se primjenjuje zajedno sa insulinom ili oralnim antidiabeticima, povećava se rizik od hipoglikemije te u tom slučaju treba razmotriti smanjenje doze.⁷⁸

Lijekove iz ove grupe ne treba davati ako već postoji oboljenje tankog crijeva ili ako je metformin npr. već izazvao gastrointestinalne poremećaje. Takođe je lijek kontraindikovan u bolesnika sa teškim zatajenjem bubreга (eGFR< 25 mL/min/1) ili kod teškog oštećenja funkcije jetre (npr. ciroza jetre) kao i u slučajevima preosjetljivosti na akarbozu.⁷⁹ Akarboza nije ispitivana i ne preporučuje se kod trudnica, dojilja i mlađih od 18 godina.

Prednosti primjene akarboze su nizak rizik hipoglikemije, neutralan uticaj na tjelesnu težinu i široke mogućnosti kombinovanja sa drugim antidiabeticima. Nije potrebno mijenjati dozu ili učestalost primjene s obzirom na dob bolesnika.

Nedostaci liječenja akarbozom su česte gastrointestinalne nuspojave koje mogu ograničiti primjenu te učestalost doziranja. Primjenom akarboze smanjuje se

HbA1c od 0,4 do 0,9% uz redukciju postprandijalne koncentracije insulina u krvi. Pored navedenog, nedostatak joj je i upravo ovako relativno skromna djelotvornost u regulaciji glikemije u odnosu na druge antidiabetičke lijekove. Međutim, akarboza se može uspješno kombinovati sa ostalim antidiabeticima i doprinijeti postizanju terapijskih ciljeva pa je stoga treba koristiti u dobro probranim slučajevima.

Nekada dospupan na našem tržištu: acarbosa - glucobay, tbl. 50

LITERATURA

1. Zhou J, Massey S, at al. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10).
2. Grbic A. Gestacijski dijabetes u PCOS. U: Sindrom policističnih jajnika, ur.Hajder M,et al. OFF-SET Tuzla 2016; st. 319-355.
3. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs.* 2015;75(10):1071-94.
4. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1586-1593.
5. Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes* 2008;32:61–72.
6. Grzybowska M, at al. Metformin - mechanisms of action and use for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2011;65:277-
7. Foretz M, Guigas B, at al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014;20(6):953-66.
8. 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.
9. Feher MD, Al-Mrayat M, B rake J, Leong KS. Tolerability of prolongedrelease metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin – results from four UK centres. *Br J Diabet Vasc Dis* 2007;7:225–8.
10. Sulkin TV, Bosman D, Krent z AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabet Care* 1997;20:925–8.
11. Salpeter SR, Greyber E, Pa sternak 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.
12. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzu cchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431–37. 81. Nye HJ, Herrington WG. Met formin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011;118:c380–c383.

13. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014; 312:2668.
14. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:412-8.
15. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620-1629.
16. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6:395-4
17. Raskin P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(5):347-56.
18. Bloomgarden Z. Sodium glucose transporter 2 inhibition: a new approach to diabetes treatment. *J Diabetes*. 2013;5:225-2
19. Ndefo UA, at al. Empagliflozin (Jardiance): A Novel SGLT2 Inhibitor for the Treatment of Type-2 Diabetes. *P T*. 2015 Jun;40(6):364-8.
20. Fala L. Jardiance (Empagliflozin), an SGLT2 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(Spec Feature):92-5.
21. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:330–339.
22. Schneeberger C; Kazemier B; Geerlings SE.. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections in special patient groups: women with diabetes mellitus and pregnant women. *URINARY TRACT INFECTIONS*: Edited by Suzanne E. Geerlings February 2014 - Volume 27 - Issue 1 - p 108–114.
23. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015; 38(9):1687-93.
24. 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.
25. Fioretto P, at al. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 2:S165-71.
26. Zinman B, Wanner C., Lachin JM, et al. for the EMPA-REG OUTCOME InvestigatorsN Engl J Med 2015; 373:2117-2128.
27. Rastogi A, Bhansali A. SGLT2 Inhibitors Through the Windows of EMPA-REG and CANVAS Trials: A Review. *Diabetes Ther*. 2017;8(6):1245-1251.
28. Neal B, Perkovic V, at al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):387-393.

29. Weir MR, Kline I, Xie J, Edwards R, Usiskin K. Effect of canaglifl ozin 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.
30. Heerspink HJ, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):752-72
31. Zelniker TA, Wiviott SD, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-39.
32. Kalra S, Kesavadev J, et al. Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Combination with Other Glucose-lowering Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(6):827-836.
33. Dungan K, DeSantis A. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. U: UpToDate, Mulder JE Jr. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017 [pristupljeno 10.6.2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
34. Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(15):2047-58.
35. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7–18.
36. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1335-43.
37. Bloomgarden Z. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor approaches. *J Diabetes*. 2017;9(1):5-7.
38. Abe M, Okada K. DPP-4 Inhibitors in Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease on Dialysis in Clinical Practice. *Contrib Nephrol*. 2015;185:98-115.
39. Itou M, et al. Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(15):2298-306.
40. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2012; 344:e1369.
41. White WB, Cannon CP, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
42. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335.
43. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.

44. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et.al., TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-42.
45. McGuire DK, Alexander JH, at al. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation.* 2019;139(3):351-361
46. Leung M, Leung DY, Wong VW. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiac and endothelial function in type 2 diabetes mellitus: A pilot study. *Diab Vasc Dis Res.* 2016 May;13(3):236-43.
47. Chen XW, He ZX, at al. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(10):999-1024.
48. Penno G, Garofolo M, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(5):361-73.
49. Liu X, Xiao Q, at al. The long-term efficacy and safety of DPP-IV inhibitors monotherapy and in combination with metformin in 18,980 patients with type-2 diabetes mellitus--a meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(7):687-98
50. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297-307.
51. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106–1118.
52. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2006;296 (21):2572-81.
53. Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS:a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Oct;296(4):661-677.
54. Sartore G, Chilelli NC, at al. Long-term effect of pioglitazone vs glimepiride on lipoprotein oxidation in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized study. *Acta Diabetol.* 2019. doi: 10.1007/s00592-018-01278-2.
55. Skochko OV, Kaidashev IP. Effect of pioglitazone on insulin resistance, progression of atherosclerosis and clinical course of coronary heart disease. *Wiad Lek.* 2017;70(5):881-890.
56. Arashnia R, Roohi-Gilani K, at al. Effect of pioglitazone therapy on high sensitive C-reactive protein and lipid profile in diabetic patients with renal transplantation; a randomize clinical trial. *J Nephropathol.* 2015;4(2):48-53.
57. Hemmingsen B, Schroll JB, at al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD009008.
58. Prato SD, Pulizzi N. The place of sulphonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Met Clin Exp* 2006; 55(1):20-27

59. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013; 56(5):973-84.
60. 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: 837-53.
61. Hirst JA, Farmer AJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(5):973-84.
62. Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*. 2016;(4):333-47.
63. Feldman JM. Glibenclamide:a second-generation sulphonylurea hypoglycemic agent. *Pharmacotherapy* 1985; 5: 43-62.
64. Inayat U Rahman, at al. Lower hypoglycemic but higher antiatherogenic effects of bitter melon than glibenclamide in type 2 diabetic patients. *Nutr J*. 2015;14:13.
65. Davis TME, Daly F, Walsh JP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide in Caucasian and Australian Aborigines with type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 223-30.
66. Badian M, Korn A, Lehr KH, et al. Absolute bioavailability of glimepiride after oral administration. *Drug Metabol Drug Interact* 1994; 11: 331-9.
67. Kabadi MU, Kabadi UM. Effects of glimepiride on insulin secretion and sensitivity in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004 Jan;26(1):63-9.
68. Douros A, at al. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ*. 2018;362:k2693.ž
69. Malaisse WJ. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*. 2003;2(6):401-14.
70. Scott LJ. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2012;72(2):249-72.
71. Moses R. A review of clinical experience with the prandial glucose regulator, repaglinide, in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(7):1455-67.
72. Plosker GL, Figgitt DP. Repaglinide: a pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(6):389-411.
73. Dunn CJ, Faulds D. Nateglinide. *Drugs*. 2000 Sep;60(3):607-615; discussion 616-7.
74. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care* 2005; 28(1):154-63.
75. Schnell O, Mertes G, Standl E. Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9(6):853-58

76. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359(9323):2072-7.
77. Meneilly GS, Ryan EA, Radziuk J, et al. Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes. Diabetes Care 2000; 23(8):1162-7.
78. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et. al; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 [Epub ahead of print].
79. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003;290(4):486-9.

2.3. INJEKTABILNA NEINSULINSKA TERAPIJA

Gabrijela Malešević

U ovu grupu spadaju receptorski agonisti glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1RA) koji se daju subkutanom injekcijom. Stimulišu insulinsku sekreciju i smanjuju sekreciju glukagona na glukozno zavisan način, uz povećanje sitosti i smanjenje tjelesne težine. Strukturalne molekularne razlike među lijekovima iz ove grupe odražavaju se na dužinu djelovanja, formulaciju i način doziranja. Dulaglutid, eksenatid sa produženim otpuštanjem i semaglutid primjenju se jednom sedmično. Liraglutid i liksisenatid primjenju se jednom dnevno. GLP-1RA imaju visoku efikasnost na sniženje glukoze, ali različito unutar same klase lijekova. Prema dosadašnjim dokazima, najveću efikasnost ima semaglutid, koji se primjenjuje jednom sedmično, a zatim liraglutid i dulaglutid, dok su eksenatid i liksisenatid najmanje efikasni unutar ove grupe. Kratkodjelujući eksenatid (dva puta dnevno) i liksisenatid imaju veći postprandijalni efekat kada se primjenjuju odmah nakon obroka. Svi GLP-1RA doprinose sniženju tjelesne težine. Liraglutid, semaglutid i dulaglutid poboljšavaju KV ishode. Najčešći neželjeni efekat ove grupe lijekova su mučnina, povraćanje i dijareja koji nestaju tokom vremena primjene. Imaju najmanji rizik od hipoglikemije, ali mogu povećati hipoglikemijski potencijal insulina i SU kada se s njima kombinuju. Iako se smatralo da povećavaju rizik od pankreatitisa, karcinoma pankreasa ili oboljenja kostiju, prema dosadašnjim saznanjima nemaju poseban doprinos nastanku navedenih oboljenja.

2.3.1. GLP-1 receptor agonisti

GLP-1 je peptidni hormon koji se veže na specifični GLP-1R, koji se eksprimira u različitim tkivima, uključujući β ćelije pankreasa, želučanoj mukozi, bubrežima, plućima, srcu, koži, ćelijama imunološkog sistema i hipotalamusu. GLP-1 ostvaruje svoj glavni učinak stimulisanjem otpuštanja insulina zavisnog o glukozi iz β ćelije pankreasa. Takođe je pokazano da usporava pražnjenje želuca, sprečava neadekvatno otpuštanje glukagona nakon obroka i smanjuje unos hrane.¹

GLP-1 RA pružaju farmakološke nivoe GLP-1 vežući se na GLP-1 receptor i njegovom aktivacijom pojačavaju glukozno zavisno lučenje insulina iz β -ćelije pankreasa.²

Zbog razlika u molekularnoj strukturi prema endogenom inkretinskom hormonu, GLP-1RA otporni su na razgradnju DPP-4 enzimom što rezultuje dugim poluvremenom u plazmi i omogućava postizanje znatno jačeg farmakološkog efekta u odnosu na endogeni GLP-1, budući da postignuta koncentracija cirkulišućeg GLP-1 može biti viša i više od osam puta.^{3,4} Farmakodinamičko ispitivanje pokazalo je da se u osoba sa diabetesom melitusom tipa 2 (DMT2) ponovno uspostavlja prva faza lučenja insulina te poboljšava druga faza lučenja insulina.⁵ Dodatni mehanizam snižavanja glukoze u plazmi uključuju i blago odgođeno pražnjenje želuca zbog čega se glukoza iz hrane sporije pojavljuje u krvotoku.^{6,7} GLP-1 RA imaju različita farmakokinetska i farmakodinamska svojstva i različite učinke na stimulaciju β -ćelija i inhibiciju lučenja glukagona, pražnjenje želuca i smanjenje apetita što dodatno omogućava individualizovan pristup u liječenju.

a) Kratkodjelujući GLP-1 RA

U poređenju sa GLP-1RA dugog djelovanja, GLP-1RA kratkog djelovanja (eksenatid i liksisenatid) potiču kratkotrajanu aktivaciju GLP-1 receptora. Oni imaju izraženiji efekat na postprandijalnu hiperglikemiju i pražnjenje želuca, a manje utiču na glukozu natašte.^{8,9}

Eksenatid (byetta, Astra Zeneca) sa brzim oslobađanjem, sintetska je verzija eksendina-4, hormona izolovanog iz pljuvačke gila guštera i u 53% je homologan sa nativnim GLP-1. Veže se na GLP-1R većim afinitetom nego endogeni GLP-1. Otporan je na djelovanje DPP-4 te ima duži poluživot od nativnog GLP-1. Primjenjuje se kao subkutana injekcija, dva puta dnevno, unutar 60 minuta prije dva glavna obroka u toku dana. Nakon mjesec dana doza se može povećati, a u slučaju da pacijent ne podnosi dobro povećanje doze, u smislu pojave mučnine ili povraćanja, ostaje se pri prvobitnoj dozi. Eksenatid stimuliše sekreciju insulina zavisno od nivoa glukoze, usporava pražnjenje želuca, sprečava neadekvatno povišenje nivoa glukagona i dovodi do gubitka tjelesne težine. Može se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antidiabeticima, uključujući bazalni insulin. Efikasnost i sigurnost eksenatida dokazana je kroz klinička ispitivanja faze III (DURATION 1-8).^{10,13}

Liksisenatid (lyxumia) Sanofi Aventis je peptid sačinjen od 44 aminokiseline, sa amidnom grupom na svom C kraju, sintetski analog exendin-4, sa oko 50% homolognosti aminokiselinskih sekvenci kao humani GLP-1. Lixisenatide ima četvorostruko veći afinitet vezanja GLP-1 receptora uspoređen s nativnim GLP-1. Djeluje kao selektivni GLP-1 RA sa poluživotom od 2,7 - 4,3 sata. Mogu se koristiti kao monoterapija, u kombinaciji s jednim ili dva oralna lijeka (metformin, pioglitazon, sulfonilureja) ili kombinaciji s bazalnim insulinom. Primjenjuje se jednom dnevno sat vremena prije istog obroka svaki dan. Terapija liksisenatidom počinje s dozom od 10 mikrograma jednom dnevno, potom se povećava na 20 mikrograma jednom dnevno nakon 14 dana. Ako pacijent već uzima preparate sulfonilureje ili bazalni insulin, preporuka je da se smanji doza jer postoji rizik od hipoglikemije, dok dodavanje lijeka lyxumia metforminu nije povezano s ovim rizikom. Efikasnost i sigurnost liksisenatida dokazana je kroz klinička ispitivanja GetGoal i ELIXA.^{10,14}

b) *Dugodjelujući GLP-1RA*

Razvijeni su i GLP-1RA sa većom otpornošću na razgradnju koji aktiviraju GLP-1 receptor kontinuirano u preporučenoj dozi i imaju produženi poluživot, što omogućava primjenu jednom dnevno ili jednom sedmično. U poređenju sa agonistima GLP-1 receptora kratkog djelovanja, agonisti GLP-1 receptora s dužim djelovanjem imaju veći učinak na glukozu natašte, a manje utiču na pražnjenje želuca i postprandijalnu glukozu.¹⁰

Liraglutid (primjena jednom dnevno), eksenatid (primjena jednom sedmično), albiglutid (primjena jednom sedmično), dulaglutid (primjena jednom sedmično) i semaglutid (primjena jednom sedmično) su agonisti GLP-1R dugog djelovanja dostupni za primjenu u terapiji DMT2.¹⁰

Liraglutid (victoza) Novo Nordisk je analog humanoga GLP-1 sa 97% homologije. Produciranje djelovanja i otpornost na DPP-4 postignuti su zamjenom jedne aminokiseline (lizina argininom na poziciji 34) te dodatkom acilnog ostatka palmitina.

Osim otpornosti na DPP-4, tako promijenjena molekula ima svojstvo nekovalentnog vezanja na albumin u intersticijumu i plazmi te se djelovanje produžuje i na taj način, a vezanjem na albumin smanjuje se i bubrežna eliminacija liraglutida. Nakon supkutane aplikacije apsorpcija je spora i

maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za 9-12 sati, a poluvrijeme eliminacije iznosi 11-15 sati. Zbog spore apsorpcije i eliminacije jedna dnevna doza dovoljna je za postizanje učinka tokom 24 sata. Djelotvornost i efikasnost liraglutida dokazana je u kliničkim studijama treće faze LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) koje su bile podijeljene u šest grupa (LEAD-1 do LEAD-6).

Podaci iz LEAD studija pokazali su da liraglutid značajno poboljšava glikemijsku kontrolu kod osoba sa DMT2 kada se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s jednim ili više odabranih oralnih antidiabetičkih lijekova.^{11,15}

Eksenatid (Bydureon) AstraZeneca sa produženim oslobođanjem je mikrosfera suspenzija poli-laktid-glikolida koja sadrži 3% peptida eksendin 4. Primjenjuje se jednom sedmično u dozi od 2 mg. Efikasnost i sigurnost eksenatida dokazana je kroz kliničke programe *DURATION-NEO*.¹³

Albiglutid (tanzeum) GlaxoSmithKline se sastoji od GLP-1 (7-36) dimera spojenog s rekombinantnim ljudskim albuminom. Nakon subkutane primjene poluživot albiglutida je pet do osam dana, što omogućuje primjenu jednom sedmično u dozi od 30 mg. Efikasnost i sigurnost albiglutida potvrđena je kroz klinička ispitivanja faze III programa HARMONY.¹⁶

Dulaglutid (trulicity) Eli Lilly se sastoji od GLP-1 (7-37) kovalentno vezanog za Fc fragment ljudskog IgG4, šiteći GLP-1 dio od inaktivacije DPP-4. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su da je poluživot dulaglutida okvirno pet dana, što omogućuje primjenu jednom sedmično. Klinička ispitivanja sugerisu da dulaglutid smanjuje glukozu u plazmi te ima insulinotropni učinak povećavajući nivo insulina i C-peptida. Sigurnost i efikasnost dulaglutida dokazana je u kliničkim studijama faze III AWARD (1-11).^{11,18}

Semaglutid (ozempic) NovoNordisk ima molekularnu strukturu vrlo sličnu liraglutidu. To je GLP1-RA koji je hemijski sličan ljudskom GLP-1, sa 94% sličnosti. Razlike u strukturi liraglutida i semaglutida su u supstituciji Ala u Aib u položaju 8, duži veznik (γ Glu-2xOEG vs γ Glu) i povećanje dužine masnog diacidnog lanca od C16 do C18. Afinitet semaglutida prema GLP-1 receptoru smanjen je za tri puta u odnosu na liraglutid, dok je afinitet s albuminom povećan za 5,6 puta. Ovo svojstvo daje poluživot od sedam dana, omogućava primjenu semaglutida jednom sedmično. Sigurnost i efikasnost semaglutida dokazana je u kliničkim studijama treće faze SUSTAIN (1-10).^{12,19}

Tabela 3-2. Pregled GLP1 receptor agonista

Generičko ime	Doziranje Frekvencija	Preporučene doze	Administracija prije jela Obavezno?	Dostupni oblici
Kratkodjelujući				
Exenatide BID (byetta) Astra Zeneca ¹³	Dvaput dnevno	5 µg potkožno dva puta 60 minuta prije jela; nakon mjesec dana doza se može povećati do 10 µg dva puta dnevno zavisno od kliničkog odgovora	Da	5-µg pen, 250 µg/mL (1.2 mL)
Srednjodjelujući				
Lixisenatide (lyxumia); Sanofi Aventis ¹⁴	Jednom dnevno	10 µg subkutano jednom dnevno sat vremena prije prvog obroka 14 dana; potom 20 µg jednom dnevno	Da	50 µg/mL u 3-mL zeleni pen (doza 10 µg); 100 µg/mL u 3-mL bordo pen (doza od 20-µg)
Dugodjelujući				
Liraglutide (victoza) Novo Nordisk ¹⁵	Jednom dnevno	0,6 mg potkožno jednom dnevno sedam dana; potom povećati na 1,2 mg jednom dnevno; ako glikoregulacija nije zadovoljavajuća povećati na 1,8 mg jednom dnevno	Ne	Pen sa više doza; 0,6, 1,2 i 1,8 mg 6 mg/ml (3ml)
Exenatide QW (bydureon); AstraZeneca ¹⁶	Jednom sedmično	2 mg potkožno jednom sedmično (svakih sedam dana) sa ili bez obroka	Ne	Jednokratni pen od 2 mg
Albiglutide (tanzeum); GlaxoSmith-Kline ¹⁷	Jednom sedmično	30 mg potkožno jednom sedmično; ako glikoregulacija nije zadovoljavajuća može se povećati do 50 mg sedmično	Ne	Jednokratni pen od 30 mg ili 50 mg
Dulaglutide (trulicity); Eli Lilly ¹⁸	Jednom sedmično	0,75 mg potkožno jednom sedmično; ako glikoregulacija nije zadovoljavajuća može se povećati na 1,5 mg	Ne	Pen sa jednokratnim dozama od 0,75mg ili 1,5 mg
Semaglutide (Ozempic); NovoNordisk ¹⁹	Jednom sedmično	0.25 mg potkožno jednom sedmično; nakon četiri sedmice dozu povećati na 0.5mg. Ako glikoregulacija nije zadovoljavajuća može se povećati na 1.0 mg	Ne	Pen sa više doza; 0.25, 0.5 i 1,0 mg

Tabela modifikovana prema: Deborah Hinnen. Diabetes Spectr 2017; Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes Aug;30(3):202-210.

U tabeli 3-1. prikazani su GLP-1RA, njihova generička imena, način doziranja i preporučene doze kao dostupni oblici. U Republici Srpskoj trenutno dostupni GLP1-RA su lixisenatid (lyxumia), liraglutid (victoza) i dulaglutid (trulicity).

GLP-1RA u terapiji kod oboljelih od DMT2 mogu se koristiti kao monoterapija, u kombinaciji sa oralnim antidiabeticima ili u kombinaciji sa bazalnim insulinom. Kod oboljelih od DMT2 sa oštećenom renalnom funkcijom ($eGFR > 30 \text{ ml/min}$) nisu potrebna prilagođavanja doze, ali je potreban oprez kod započinjanja terapije i povećanja doze. Ograničeni su podaci za primjenu dugodjelujućih GLP-1 RA kod oboljelih od DMT2 sa teškom renalnom insuficijencijom ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$) te se stoga ne preporučuje kod tih bolesnika.

c) *Klinička djelotvornost GLP-1 RA*

Efekat na kontrolu glikemije pokazuje da se primjenom ovih lijekova može postići prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0,75% do 1,5%, a bez većeg rizika za pojavu hipoglikemije. Iako i kratkodjelujući i dugodjelujući GLP-1RA imaju učinak na glikemiju natašte i postprandijalnu glikemiju, oni kratkodjelujući su nešto superiorniji u snižavanju postprandijalnih koncentracija glukoze u plazmi. Dugodjelujući pripravci superiorniji su u snižavanju glikemije natašte te veći udio liječenih postiže ciljne vrijednosti HbA1c do 7%.²⁰⁻²⁴ Rezultati meta analize kliničkih studija koji se koriste samostalno ili u kombinaciji sa oralnim antihiperglikemicima pokazali su da smanjuju početne vrijednosti HbA1c: za exenatid od 0,8-1,7% primjenom dva puta dnevno, liraglutid od 0,8-1,5% primjenom jednom dnevno, lixisenatid od 0,6-0,9% primjenom jednom dnevno, albiglutid od 0,6-0,9% primjenom jednom sedmično, dulaglutid do 1,4% za primjenom jednom sedmično i semaglutid do 1,6% primjenom jednom sedmično. Efekat na tjelesnu težinu primjene GLP-1 RA povezana je s održanim smanjenjem tjelesne težine u rasponu od 2,8 kg do 4,8 kg, s tim da nešto veći učinak postiže upravo dugodjelujući GLP-1 RA. Pri tome je smanjenje tjelesne težine veće što je početni indeks tjelesne težine veći.²⁰⁻²⁴ Smanjenje tjelesne težine i količine masnog tkiva su posljedica usporavanja pražnjenja želuca i povećanog osjećaja sitosti. Rezultati kliničkih ispitivanja su pokazali da primjenom liraglutiida ili liksisenatida promjene u tjelesnoj težini, odnosno gubitak tjelesne težine, se kretalo od 2 do 2,9 kg za monoterapiju i 0,3 do 3,6 kg u kombinaciji sa oralnim antihiperglikemijskim agensima.^{14,15}

U ispitivanjima sedmičnog GLP-1 RA na gubitak tjelesne težine (exenatide, albiglutid, dulaglutid, semaglutida), promjene tjelesne težine bile su 0,7 do 1,6 kg za monoterapiju i 0,3 do 3,1 kg u kombinaciji sa oralnim antihiperglikemicima.¹⁵

¹⁹ Dodatni poželjni učinci u liječenju osoba sa DMT 2 odnose se na faktore kardiovaskularnog rizika. To su, pored već spomenutog, smanjenje tjelesne težine i snižavanje krvnog pritiska i poboljšanje lipidnog profila.²⁰⁻²⁴ Prosječno snižavanje sistolnog krvnog pritiska, prema rezultatima kliničkih studija, kretalo se u rasponu od 2 do 8 mmHg, a analiza ozbiljnih velikih kardiovaskularnih štetnih događaja iz provedenih kliničkih ispitivanja nije pokazala povećanje kardiovaskularnog rizika.²⁰⁻²⁴ Metaanaliza 25 kliničkih studija sa primjenom GLP-1RA pokazala je da nisu bili povećani veliki kardiovaskularni događaji uključujući kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda, moždani udar i akutni koronarni sindrom u odnosu na sve komparatore, odnosno pokazala su njihovo značajno smanjenje u odnosu na placebo.²⁵ Rezultati ELIXA studije (procjena liksisenatida u akutnom koronarnom sindromu) pokazali su da je primjena GLP-1 RA jednom dnevno imala neutralan učinak na kardiovaskularne ishode.²⁶ Uz to, rezultati LEADER studije (procjena liraglutida) pokazali su značajno smanjenje kardiovaskularnih događaja (definisano kao kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda ili moždani udar) nakon pet godina sa liječenjem liraglutidom u odnosu na placebo.²⁷ Slični rezultati vezani za kardiovaskularne ishode dobijeni su SUSTAIN 6 studiji gdje je primjenjivan semaglutid jednom sedmično.²⁸ Iako se stepen neželjenih dejstava razlikuje između određenih preparata, najčešća neželjena dejstva kod primjene GLP-1 RA je od gastrointestinalnog trakta (mučnina, povraćanje i proljev) i reakcije na mjestu ubrizgavanja. Gastrointestinalne nuspojave smanjuju se nešto sporije uz primjenu kratkodjeljujućih GLP-1RA. Analizama kliničkih studija uočen je povećan rizik od akutnog pankreatitisa koji je potvrđen i u kliničkoj praksi.²⁹ Međutim, treba napomenuti da su u većine oboljelih postojali i drugi tipični faktori rizika od akutnog pankreatitisa. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. US Food and Drug Administration – FDA) i Evropska agencija za lijekove (engl. Eu-ropean Medicines Agency – EMA) nisu objavile konačno mišljenje o uzročno-posljedičnoj vezi između inkretinske terapije i pankreatitisa zbog nekonistentnosti podataka. Iako prikupljeni podaci upućuju na sigurnost terapije, pankreatitis će se i dalje smatrati mogućom posljedicom terapije, sve dok ne bude dostupno više podataka.³⁰

2.3.2. Kombinacija GLP1-RA sa bazalnim insulinom

Bazalni insulin se preporučuje u mnogim fazama liječenja DMT2, a njegov najveći benefit je u snižavanju glukoze natašte. Individualni pristup u liječenju pacijenata i titriranje doze bazalnog insulina povećava rizik od nastanka hipoglikemija i dobijanja na tjelesnoj težini. GLP1-RA se takođe preporučuju u mnogim fazama liječenja DMT2 i imaju komplementarne mehanizme djelovanja na bazalni insulin.

GLP-1 RA povećavaju lučenje insulina koji je glukozno zavisano, smanjuje lučenje glukozno zavisnog glukagona, usporavaju pražnjenje želuca i povećavaju sitost. Kratkodjelujući GLP-1RA (exenatid, lixisenatide) primarno snižavaju postprandijalnu glukozu dok dugodjelujući GLP-1RA (albiglutid, dulaglutid, eksenatid XR i liraglutid) snižavaju glikemiju natašte kao i postprandijalnu glikemiju.

Kombinacija GLP-1 RA i bazalnog insulinima ima mnogo potencijalnih benefita.³¹

Donedavno su se bazalni insulin i GLP-1 RA primjenjivali odvojeno, međutim, kombinacija bazalnog insulinima sa GLP-1 RA u jednoj injekciji može imati dodatne prednosti kao što je poboljšanje adherencije.

Fiksne kombinacije bazalnog insulinima sa GLP-1 RA

GlarLixi (Soliqua 100 jedinica/33 µg) je koformulacija koja se primjenjuje jednom dnevno sa fiksnim omjerom bazalnog insulinima dugog djelovanja glargina (Glar U-100 jedinica /ml) i GLP-1 RA kratkog djelovanja liksisenatida (33µg /ml). Studije su pokazale da se primjenom fiksne kombinacije poboljšava glikemijska kontrola kod oboljelih od DMT2 koji imaju nezadovoljavajuću glikoregulaciju na terapiji bazalnim insulinom (<60 jedinica dnevno) ili lixisenatidom. Primjenjuju se jednom dnevno (1 h prije prvog obroka u toku dana) i titrira se na osnovu bazalnog insulinima.³²

Radi procjene kliničke sigurnosti i djelotvornosti kombinacije GlarLixi sprovedena su klinička ispitivanja.

Studija LixiLan ispitivala je efikasnost i sigurnost kombinacije iGlarLixi u odnosu na glargin jednom dnevno u bolesnika sa DMT2 koji su prethodno bili neadekvatno kontrolisani na terapiji metformina.

Rezultati su pokazali da je iGlarLixi pokazao superiornost u odnosu na komparator u kontroli glikemije sa gubitkom tjelesne težine bez povećanog rizika od hipoglikemija, sa niskim stepenom učestalosti mučnine i povraćanja.³³

Studija LixiLan-O poredila je iGlarLixi sa glarginom i liksisenatidom pojedinačno kod insulin-naivnih pacijenata koji su prethodno bili neadekvatno kontrolisani nakon najmanje tri mjeseca liječenja metformin ± drugi oralni antiglikemik. Pacijenti koji su uzimali iGlarLixi imali su značajnu superiornost u kontroli glikemije, smanjenju tjelesne težine, dok su stope hipoglikemija bile slične između ispitanika koji su primjenjivali GlarLixi i glargin, ali niže kod ispitanika koji su primjenjivali liksisenatid. Učestalost mučnine i povraćanja se pojavila rjeđe nego u grupi s liksisenatidom.³⁴

Studija LixiLan-L poredila je iGlarLixi sa glarginom kod odoljelih od DMT2 neadekvatno kontrolisanim bazalnim insulinom ± do dva OAD. Pacijenati koji su uzimali iGlarLixi imali su značajno veću redukciju HbA1c kao i tjelesne težine u odnosu na pacijente koji su primjenjivali glargin. Stopa hipoglikemija je bila slična među ispitanicima, a gastrointestinalni neželjeni efekti su bili niski u obje grupe, ali značajno češći kod iGlarLixi ispitanika.³⁵

Preporuke za upotrebu iGlarLixi su obustava primjene bazalnog insulina prije započinjanja kombinovane terapije. Početna doza je 15 jedinica kod pacijenata koji su prethodno koristili 30 ili manje jedinica bazalnog insulina i 30 jedinica za pacijente koji su koristili 30-60 jedinica bazalnog insulina, maksimalna doza je 60 jedinica. Primjenjuje se subkutano jednom dnevno sat vremena prije prvog obroka.

iDegLira (Xultophy 100 jedinica/3,6 mg) je koformulacija koja se primjenjuje jednom dnevno sa fiksnim omjerom bazalnog insulina dugog djelovanja degludeka (100 jedinica/ml) i srednjedjelujućeg GLP-1RA liraglutida (3,6 mg/mL) za poboljšanje kontrole glikemije kod osoba oboljelih od DMT2 sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom na terapiji bazalnim insulinom (<50 jedinica dnevno) ili liraglutidom.³⁶ Primjenjuje se jednom dnevno (u isto vrijeme svaki dan sa ili bez hrane i titrira se prema vrijednosti glikemije natašte na osnovu bazalnog insulina). Provedena su klinička ispitivanja faze III za kombinaciju degludec/liraglutid (IDegLira) kroz devet kliničkih ispitivanja DUAL™ (Dual Action of Liraglutide and iDeg) koji su ispitivali efikasnost i sigurnost iDegLira preparata.

Rezultati DUAL studija su pokazali da su efikasnost iDeglire u snižavanju Hba1c, gubitku u tjelesnoj težini, stabilnost i trajnost u primjeni, uz mali rizik od nastanka hipoglikemija. Neželjeni efekti od gastrointestinalnog trakta su bili blagi i manje izraženi nego pri pojedinačnoj primjeni GLP-1 RA.³⁷⁻⁴¹

Mjesto u terapiji prema preporukama ADA/EASD

Ako je vršena adekvatna titracija bazalnog insulina, a vrijednosti glikemije ili HbA1c ostaju iznad ciljnih vrijednosti preporučuje se dalja intenzifikacija terapije - dodavanje visestrukih doza insulina, GLP1-RA ili kombinacije bazalnog insulina sa GLP1-RA. Prednost primjene kombinacije bazalnog insulina sa GLP1-RA u intenzifikaciji terapije kod oboljelih od DMT2 u odnosu na intenzifikaciju dodavanjem višekratnih doza insulina ili GLP1-RA je u tome što se primjenom fiksne kombinacije postiže efikasnost u postizanju adekvatne glikoregulacije bez porasta u tjelesnoj težini kao i manje hipoglikemija uz primjenu terapije jednom dnevno čime se postiže bolja komplijansa u liječenju oboljelih od DMT2.⁴²⁻⁴⁴

U Republici Srpskoj dostupni su preparati iDegLira (Xultophy 100 jedinica /3,6 mg) i GlarLixi (Soliqua 100jedinica/33 µg).

LITERATURA

1. Dungan K, DeSantis A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. U: UpToDate, Mulder JE ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA:UpToDate; 2017.
2. Holst, J., Christensen, M., Lund,, et al. Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(Suppl. 1): 89–94.
3. Degn, K., Juhl, C., Sturis, J., Jakobsen, G. et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1187–1194.
4. Becker, R., Stechl, J., Msheid, J. and Kapitza, C. Lixisenatide resensitizes the insulin-secretory response to intravenous glucose challenge in people with type 2 diabetes – a study in both people with type 2 diabetes and healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 793–800.
5. Fehse, F., Trautmann, M., Holst, J., Halseth, A., Nanayakkara, N., Nielsen, L. et al. Exenatide augments first- and secondphase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 5991–5997.

6. Fineman, M., Cirincione, B., Maggs, D. and Diamant, M. GLP-1 based therapies: different effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 675–688.
7. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;121:23-65.
8. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:642.
9. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, e al. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care* 2015;38:1263.
10. Alhabib S, Tulaihi BA. Uncertainties around incretin-based therapies: A literature review. *Saudi Pharm J*. 2017;25(1):1-7.
11. Elbrønd B, Jakobsen G, Larsen S, et al.. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 2002; 25:1398.
12. Richard E Pratley, MD , Vanita R Aroda, MD , et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial, *Lancet*;2018; 275-286.
13. Byetta (exenatide) prescribing information. Wilmington, Del., AstraZeneca, February 2015. Adlyxin (lixisenatide) prescribing information. Bridgewater, N.J., sanofi-aventis, July 2016.
14. Victoza (liraglutide) prescribing information. Plainsboro, N.J., Novo Nordisk, March 2015. Bydureon (exenatide extended release) prescribing information. Wilmington, Del., AstraZeneca, September 2015.
15. Tanzeum (albiglutide) prescribing information. Wilmington, Del., GlaxoSmithKline, May 2015.
16. Trulicity (dulaglutide) prescribing information. Indianapolis, Ind., Eli Lilly and Company, March 2015.
17. Ozempic (semaglutid) prescribing information. Plainsboro, N.J., Novo Nordisk, May 2020.
18. Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015 Jun;6(3):109-34.
19. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015 Feb;6(1):19-28.
20. 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.

21. 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.
22. Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, and Waugh NR, “Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus:systematic review and meta-analysis,” *BMC Endocrine Disorders* 2010; 10:20.
23. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:38–47.
24. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257.
25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 13 June 2016. Electronically published ahead of print (DOI:10.1056/NEJMoa1603827).
26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 15 Sep 2016. Electronically published ahead of print (DOI: 10.1056/NEJMoa1607141).
27. 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.
28. Egan A, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794–7.
29. Anderson SL and Trujillo JM. Basal insulin use with GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Spectr* 2016; 29: 152–160.
30. Sanofi-aventis U.S. Soliqua (package insert).<http://products.sanofi.us/Soliqua100-33/Soliqua100-33.pdf> (2016, accessed 23 August 2017).
31. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:885–893.
32. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 2026–2035.
33. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39: 1972–1980.
34. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone:

- results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:88.
- 35. Buse JB,, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014; 37: 2926–2933.
 - 36. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial. *Diabetes Ther* 2017; 8: 101–114.
 - 37. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med* 2017; 34: 189–196.
 - 38. Lingvay I, et al., Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 898–907.
 - 39. DiamantM,NauckMA, Shaginian R, et al.; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763–2773.
 - 40. Eng C,et al..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: 2228–2234.
 - 41. Maiorino MI,et al. Insulin andglucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017;40:614–624.

2.4. INJEKTABILNA INSULINSKA TERAPIJA

Bojana Carić

2.4.1. Insulin – formulacije

Postoje brojne formulacije insulina koji se razlikuju prema dužini djelovanja. Humani insulini (NPH), regularni – R i premiks kombinacije (NPH i R) su rekombinantni insulini dobijeni rekombinantnom tehnologijom DNA, dok su insulinski analozi dizajnirani kako bi se promijenilo trajanje djelovanja. Osnovni nedostatak pri primjeni insulina kod osoba sa dijabetesom ogleda se u sklonosti hipoglikemijama, povećanju tjelesne težine, injekcionim davanjem te čestom titracijom u cilju optimizacije efikasnosti, kao i praćenje glukoze u krvi.

Bazalni insulini predstavljaju dužedjelujuće insuline koji za cilj imaju pokriti bazalne metaboličke potrebe (regulišu hepatičnu produkciju glukoze) za razliku od bolus ili prandijalnog insulina koji smanjuje glukozu nakon obroka. Bazalni insulin je preferirani inicijalni insulin kod dijabetesa tipa 2. Dugodjelujući insulinski analozi (insulin degludek U100, insulin glargin U100 i U300 i insulin detemir) imaju manji apsolutni rizik od razvoja hipoglikemija u odnosu na NPH insuline. Poređenjem humanih i analognih insulina najveća razlika se ogleda u sklonostima epizodoma koje su značajno češće kod humanih insulina i u troškovima insulina, koji je u slučaju humanih insulina jeftiniji.

Dostupni su i biosimilari glargina sa sličnom efikasnošću

Glargin U300 povezan je sa manjim rizikom od noćnih hipoglikemija u poređenju sa glarginom U100, ali je potrebna 10-18% veća doza da bi se postigao isti efekat. Primjenom bazalnog insulina ne postiže se željena kontrola glukoze kod većine pacijenata, pa je često potreba intenzivirana terapija.

Druge insulinske formulacije

Kratko i brzodjelujući insulini primjenju se za vrijeme obroka i obično se koriste za intenzifikaciju terapije bazalnim insulinom kod pacijenata kod kojih nisu postignuti glikemijski ciljevi. Dostupni su humani regularni insulin, različiti

analizi (aspart, glulisin i lispro) formulacije kao što je brži insulin (brži aspart). Postoje različite predmiješane (premixs) formulacije.

Insulin predstavlja najefikasniji hipoglikemijski agens, bez obzira na životnu dob. U dijabetesu melitusu tipa 2 (DMT2), insulinska terapija je indikovana u stanjima kada se uz upotrebu GLP-1 RA, kombinovanih oralnih antidiabetika i poštovanje principa medicinske nutritivne terapije ne uspijeva neutralisati simptomatska hiperglikemija sa gubitkom težine, nikturije, polidipsije i slabosti, odnosno, kada su izraženi znaci teškog deficita insulina, kao što je ketoza/ketoacidoza, odnosno hiperosmolarno neketonsko stanje. Uvođenje insulinske terapije se preporučuje kada su uobičajene vrijednosti glikemije tokom dana $\geq 16,7\text{--}19,4 \text{ mmol/L}$ i/ili kada je vrijednost HbA1c $\geq 10\text{--}12\%.$ ^{1,2}

S druge strane, hipoglikemije i porast tjelesne mase su najčešći neželjeni efekti insulinske terapije u DMT2. Procjenjuje se da 7 - 15% osoba sa DMT2 na insulinskoj terapiji doživi najmanje jednu epizodu hipoglikemije na godinu³ a da 1 - 2% liječenih doživi tešku hipoglikemiju.⁴ Učestalost hipoglikemija povećava se s intenziviranjem insulinske terapije, dodatnom upotrebom derivata sulfonilurije, smanjenim energetskim unosom, neredovnim obrocima, fizičkom aktivnošću, konzumiranjem alkohola, slabljenjem bubrežne funkcije, trajanjem šećerne bolesti te kognitivnim oštećenjima.^{3,5}

Nakon što su velike randomizovane studije ukazale na značajno povećanu stopu smrtnosti kod pacijenta sa DMT2, koji su doživjeli jednu ili više teških hipoglikemija,^{6,7} hipoglikemije su indikator povećanog rizika od smrti kod osoba sa DMT2 koje se liječe insulinom.³

Izbjegavanje hipoglikemija kod vulnerabilnih grupa pacijenata (dugotrajan dijabetes, odmakle komplikacije i pridruženi komorbiditeti) je važnije od nemogućnosti postizanja optimalne glikoregulacije (ne preko HbA1c $\geq 8,5\%$). Iz tog razloga, u kliničkoj upotrebi se favorizuju novije formulacije analoga insulina sa poboljšanim farmakokinetskim i farmakodinamskim osobinama, koje obezbjeđuju bolju efikasnost, smanjenje stope hipoglikemija i smanjenje porasta tjelesne mase.⁸

Sve indikacije za uvođenje insulinske terapije u DMT2 su navedene u Tabeli 3-3.

Tabela 3-3. Indikacije za uvođenje insulinske terapije u DMT2

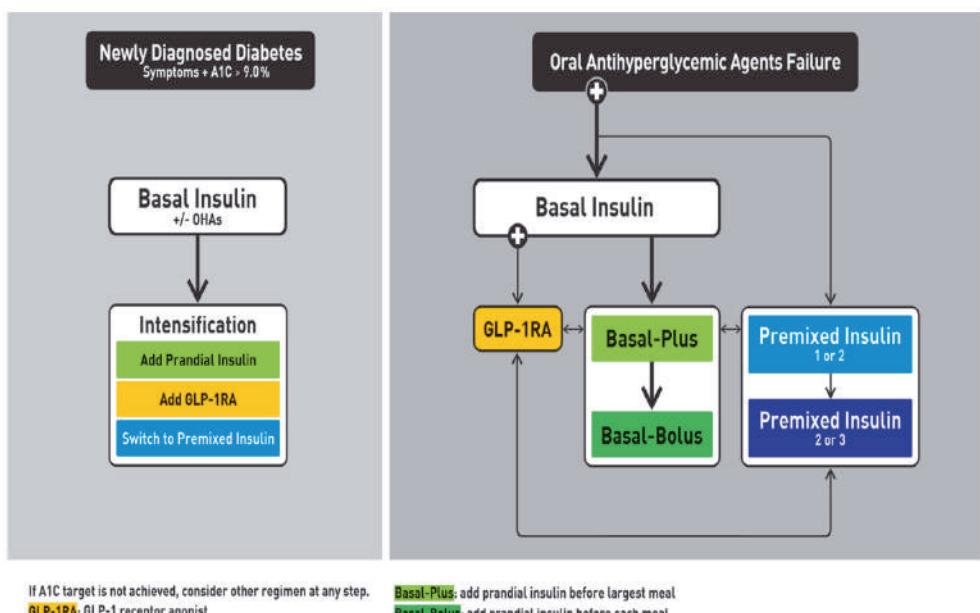
• Konstantni nivo glikemije natašte > 14 mmol/l
• Uobičajen nivo glikemije > 17 mmol/l
• HbA1c >10%
Prisustvo komplikacija hiperglikemije
• Pogoršanje konfuzije
• Dehidracija
• Infekcije
Znaci insulinskog deficit-a
• Ketoza
• Ketonurija
• Gubitak tjelesne mase
Udružene bolesti koje isključuju upotrebu neinzulinskih agensa
• Pankreatitis
• Ciroza jetre
• Bubrežna insuficijencija
• Srčana insuficijencija
• Hronična terapija kortikosteroidima
• Hronične upalne bolesti
• Različita akutna oboljenja koja remete kontrolu glikemije

Tabela modifikovana prema: American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(Supplement 1): S73-S85.

Inicijacija insulinske terapije zahtijeva edukaciju pacijenata, odnosno osoba koje se brinu o njima. Efikasnost insulinske terapije zavisi od dobre samokontrole, koja podrazumijeva redovnu kontrolu glikemije i prilagođavanje doze insulina. Dostupnost prilagođenih penova omogućava jednostavnu i preciznu primjenu insulina, ali za pravilno podešavanje doze potrebna je dobra edukacija i dobra saradnja sa pacijentom. Edukacija ne bi trebalo da se podrazumijeva isključivo kao inicijalna edukacija, već su neophodne redovne reedukacije ambulantnih pacijenata, kako bi se izbjegle česte greške kod primjene insulinske terapije (greske koje se odnose na prilagođavanje doze insulina unosu ugljenih hidrata i

nivou fizičke aktivnosti i greške koje se odnose na mjesto i način primjene insulina).^{9,10}

Režim primjene insulina DMT2 zavisi od stepena očuvanosti endogene sekrecije insulina, stepena insulinske rezistencije i glukoneogeneze. U zavisnosti od navedenog, insulin se može primjenjivati u kombinaciji sa oralnim antidiabetičima (bazal-oral terapija) u kombinaciji sa GLP1 RA injektabilnim preparatima (odvojeno ili u jednom penu kombinovanih preparata) u dvije doze bifaznog insulina, ili intenzivirano u bazal-bolus režimu. Intenziviranje terapije može ići i postupno preko tzv. basal-plus terapijske šeme, koja podrazumijeva dodavanje prandijalne doze brzodjelućeg insulina pred najveći obrok, eventualno dva, na prethodno postojeću basal-oral terapiju. U DMT2 prihvatljiva je opcija dodavanja samo prandijalnih doza insulina, kada se ciljna bazalna glikemija održava preparatom metformina, a kada postprandijalne glikemije ne mogu biti kupirane dugim oralnim preparatima/GLP1- RA u uslovima pridržavanja uputstava o ishrani¹¹ (Slika 3-8).



Slika 3-8. Šema intenzifikacije injektabilne terapije

Slika preuzeta iz: Scheen AJ, Paquot N. *Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 Changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018 [Management of hyperglycaemia of type 2 diabetes. Paradigm change according to the ADA-EASD consensus report 2018]. Rev Med Liege.* 2018;73(12):629-633.

Prvi humani insulin odobren je za komercijalnu upotrebu od FDA 1982. godine, a desetak godina kasnije na tržištu se pojavljuju analozi humanog insulina koji se od njega razlikuju u aminokiselinskim ili strukturalnim promjenama na peptidnim lancima. I humani i analozi humanom insulinu se proizvode pomoću nepatogenih bakterijskih sojeva E.coli, ali se u slučaju humanih analoga genetski kod za pojedine aminokiseline modifikuje, što omogućava prikladniju farmakodinamiku, predvidivu apsorpciju i efekat.

Primjenjuju se subkutano, s tim da se prandijalni humani insulin i prandijalni analozi humanih insulinova mogu primjenjivati intravenski.¹²

Insuline možemo podijeliti na bazalne, prandijalne i predmiješane bez obzira na to da li se radi o humanim insulinima ili analozima humanih insulinova.

2.4.2. Bazalni insulini (srednjedugodjelujući, dugodjelujući, ultradugodjelujući)

Srednjedugodjelujući humani insulini su netopive suspenzije insulina kombinovane sa proteinom protaminom i cinkovim jonima. Sporije se apsorbuju i duže djeluju. Primjenjuju se kao bazalni insulin, aplikuju jednom ili dva puta dnevno, a mogu se kombinovati sa insulinima kratkog djelovanja. Početak djelovanja im je 1-2 h nakon aplikacije, pik koncentracije se postiže za 4-12 sati i vrijeme djelovanja mu je do 24 sata.

Profil djelovanja intermedijarnog insulinova je daleko od prirodne fiziologije insulinova.¹³ Humani bazalni insulinovi imaju visoku dnevnu varijabilnost, apsorpcija je nepredvidiva, djelovanje je neravnomjerno raspoređeno tokom 24 sata, a zbog pika u profile imaju veći rizik od hipoglikemije, naročito noćnih.¹⁴

Bazalni analozi humanih insulinova jesu dugodjelujući pripravci. Prvi proizvedeni dugodjelujući bazalni analog humanog insulinova je insulin glargin (lantus, Sanofi), slabo topiva molekula pri neutralnom pH, koja se tek pri kiselom pH 4 potpuno otapa. Nakon injekcije u potkožno tkivo kisela otopina se neutralizuje i stvaraju se mikroprecipitati iz kojih se kontinuirano otpuštaju male količine insulinova glargina, što osigurava ravnomjernu, predvidivu koncentraciju lijeka kroz vrijeme, bez pika koncentracije i sa produženim djelovanjem u odnosu na humane insulinove. Duže djelovanje glargina je povezano sa sporom

apsorpcijom lijeka, što omogućava davanje lijeka jednom dnevno, a trajanje djelovanja glargina je uslovljeno i dozom insulina.¹⁵

Djelovanje glargina direktno je povezano sa stvaranjem mikroprecipitata pa se sporijom apsorpcijom ono može razlikovati između različitih osoba, odnosno kod iste osobe.¹⁶ Klinička ispitivanja kod osoba sa DMT2 potvrdila su da glargin nudi veću efikasnost uz povećanu sigurnost zbog smanjenog rizika od noćnih hipoglikemija i praktičnost zbog doziranja jedanput na dan u odnosu na humane bazalne insuline.¹⁷⁻²¹ U *ORIGIN* studiji, dokazano je da glargin ne povećava rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti i kardiovaskularne smrtnosti u poređenju sa standardnim liječenjem niti su primijećene razlike između glargina i standardnog liječenja za postignute ishode.

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 tokom dugotrajne primjene terapijskih doza glargina nije povećala incidencija karcinoma.²²

U novijoj formulaciji insulina glargina (toujeo, *Sanofi*), volumen glargina je smanjen, tako da se u 1 ml glargina U300 nalazi 300 ij insulina glargina. U klamp studijama insulin glargin U300 je pokazao manju interindividualnu i intraindividualnu varijabilnost i malu unutardnevnu varijabilnost, uz značajno snižene noćne hipoglikemije. Poboljšanje farmakokinetskih i farmako-dinamskih osobina glargina U300 prevodi se u klinički benefit, koji podrazumijeva duže vrijeme stabilne glikemiske kontrole uz primjenu jednom dnevno, aktivniji profil i smanjen rizik od noćnih hipoglikemija, uz više fleksibilnosti u intervalu doziranja. Izmijenjen farkamokinetički profil u odnosu na glargin U100, omogućio je i fleksibilno vrijeme doziranja glargina U300 do tri sata prije ili nakon uobičajenog vremena primjene bez uticaja na regulaciju glikemije i incidencu hipoglikemije.²³ Bolja efikasnost i sigurnost glargina U300, dokazana je u brojnim kliničkim ispitivanjima, a što je još značajnije, u subpopulaciji pacijenata starijih ≥ 65 godina i posebno kod osoba sa hroničnom bolesti bubrega, glargin U300 se pokazao efikasnijim i sigurnijim u odnosu na ostale bazalne insuline.^{24,25} U *treat-to-target* studijama, doza glargina U300 je obično veća za približno 20% doze ostalih bazalnih insulin. Glargin U300 se primjenjuje subkutano, a preporučeno titriranje doze je 2-4 ij svaka 2-3 dana.²⁶

Serija studija iz razvojnog kliničkog programa glaragina U300 je pokazala 11% nižu incidencu potvrđene hipoglikemije u odnosu prema glarginu U100 jačine

100 kod osoba sa DMT2 na bazal-oral terapiji (RR: 0,89; 95%-tni CI 0,83 – 0,96) i 7% nižu kod onih liječenih primjenom basal-bolus ili basal-plus terapijske šeme (RR: 0,93; 95%-tni CI 0,88 - 0,99). Smanjenje rizika od potvrđene noćne hipoglikemije bilo je 18% kod pacijenata liječenih primjenom bazaloral terapijske šeme (RR: 0,82; 95%-tni CI 0,68 – 0,99), a uz primjenu basal-bolus ili basal-plus terapijske šeme dokazano je smanjenje rizika za 21% (RR: 0,79; 95% CI 0,67 - 0,93).²⁷⁻³²

BRIGHT studija je pokazala jednaku efikasnost modifikovanog dugodjelujućeg bazalnog analoga glargina U300 i nove molekule ultradugodjelujućeg insulina degludeka, uz manju stopu hipoglikemija za 14% tokom dana, odnosno za 19% manju stopu noćnih hipoglikemija glargin U300 u odnosu na degludek.³³

Insulin detemir (levemir, *NovoNordisk*), bazalni insulinski analog (100 jedinica/ml) proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA iz *Saccharomyces cerevisiae*.

Detemir predstavlja bistru, bezbojnu i neutralnu topivu otopinu, koji svoje produženo djelovanje postiže zahvaljujući postraničnom lancu masne kiseline koji se veže za albumine plazme. Maksimalna koncentracija detemira u serumu postiže se između šest i osam sati nakon primjene. Djelovanje mu traje do 24 sata, zavisno od doze, što omogućuje primjenu jedanput ili dvaput na dan.³⁴

Klinička ispitivanja kod pacijenata sa DMT2 su pokazala da primjena detemira osigurava ravnomjeru, predvidivu koncentraciju lijeka bez pika koncentracija te da je dnevna varijabilnost glikemije natašte manja u odnosu na humane bazalne insuline.^{35,36} Ujedno, zabilježeno je i manje oscilacija u vrijednostima glikemije tokom noći te manje noćnih hipoglikemija.³⁷⁻³⁹

Kod pacijenata sa DMT2, liječenih bazalnim insulinom, pokazala su da je regulacija glikemije (HbA1c) detemirom uporediva s regulacijom glarginom te povezana s manjim porastom tjelesne mase.⁴⁰

Insulin degludek (tresiba, *NovoNordisk*) je, uz noviju formulaciju glargina (*Toujeo, Sanofi*), predstavnik druge generacije dugodjelujućih bazalnih analoga insulina. Degludek je aktivna na fiziološkoj tački pH potkožnog tkiva. Dodatak heksadekanske kiseline lizinu na poziciji B29 omogućava stvaranje topivih i stabilnih multiheksamera i nastanak depoa insulina nakon subkutane injekcije.⁴¹ Monomeri degludek insulina postupno se odvajaju od multiheksamera, zbog čega dolazi do sporog i neprestanog ulaska degludek insulina u cirkulaciju. Insulin

degludek počinje da djeluje 30-90 minuta nakon subkutane injekcije, slično glarginu i detemiru, ali bez pika aktivnosti, zbog postepenog i konstantnog otpuštanja u cirkulaciju.⁴² Stanje dinamičke ravnoteže u serumu postiže se nakon 2-3 dana svakodnevne primjene insulina, zbog čega se u kliničkim uslovima titriranje doze preporučuje upravo svaka 2-3 dana od posljednje promjene doze. Degludek ima stabilan farmakokinetski i farmakodinamski profil, uz stabilan i ravan profil snižavanja glukoze duže od 42 sata i dvostruko duži poluživot od glargina, koji traje 25h bez obzira na dozu.^{43,44} Varijabilnost degludeka je četiri puta manja od glargina U100 zbog čega je rizik od hipoglikemije znatno manji.⁴⁵

Prethodno navedena svojstva pokazuju da je omogućena velika fleksibilnost u vremenu primjene insulina, uz osiguranje najmanje osam sati između injiciranja pojedinih doza, a bez ugrožavanja djelotvornosti i povećanog rizika od hipoglikemije.^{46,47} U *treat-to-target* studijama, kod *insulin-naive* pacijenata, pokazana je niža ukupna dnevna doza u grupi liječenoj degludekom: 230, 233 u odnosu na glargin U100, pacijenti sa DMT2 tretirani degludekom imali su 17% manje hipoglikemija tokom dana (engl. estimated rate ratio – ERR = 0,83; 95%-tni CI 0,74 – 0,94) i 32% manje noćnih hipoglikemija (ERR = 0,68; 95%-tni CI 0,57 – 0,82) tokom cijelog razdoblja 234. Dodatno je važno da je smanjen broj hipoglikemija postignut uz niže prosječne vrijednosti glukoze natašte uz degludek nego uz glargin.⁴⁸

Bioidentični bazalni insulini

U 2015. na tržište je lansiran prvi bioidentični insulin glargin pod nazivom Abasaglar, Eli Lilly,⁴⁹ a na tržištu Republike Srpske, od 2019. godine nalazi se još jedan bioidentični insulin (biosimilari) originalnom insulinu glarginu - Semglee, Mylan. Rezultati in vivo i in vitro nekliničkih ispitivanja pokazuju da nema značajnih bioloških razlika između biosličnog i referentnog glargina insulina (lantus, Sanofi). Biosimilari su vrlo slični u pogledu hemijske strukture, čistoće i biološke aktivnosti. Apsorpcija je jednaka kao i kod referentnog insulina glargina, uz gotovo jednak efekat na kontrolu glikemije.⁵⁰

Zbog načina proizvodnje, bioidentični bazalni insulini su ekonomski povoljniji u odnosu na druge bazalne insuline.

2.4.3. Prandijalni insulini (brzodjelujući, kratkodjelujući insulin)

Cilj primjene humanih brzodjelujućih insulinina je da kontrolišu porast glukoze u krvi nakon uzimanja hrane te se zato, zajedno sa analozima humanih brzodjelujućih insulinina, nazivaju i prandijalni insulini.

Kratkodjelući humani insulin je bistra otopina, namijenjena za subkutanu i intravensku primjenu. Regularni insulin se nalazi u otopini u obliku heksamera. Nakon subkutane primjene dolazi do disocijacije u dimere, a zatim u monomere, čime se odgađa početak djelovanja regularnog insulinina. Zbog toga do pika koncentracije u plazmi i maksimuma dejstva dolazi 45-120 minuta nakon aplikacije. Maksimum djelovanja (pik koncentracije) postiže se za 1-3 sata, a vrijeme djelovanja je do osam sati. Takav profil djelovanja je različit od profila endogenog insulinina kod zdravih osoba pa se zbog toga mora aplikovati 30 min. prije obroka, a između obroka se često zahtijeva užina kako bi se izbjegle hipoglikemije zbog produženog trajanja insulinina.

Nedostaci kratkodjelujućih humanih insulinina su potreba za aplikacijom minimalno 30 minuta prije obroka, spora apsorpcija, produženo djelovanje i do osam sati te povećani rizik od hipoglikemije.

Brzodjelujući analozi humanog insulinina imaju zamijenjen redoslijed aminokiselina, zbog čega ne dolazi do međusobne agregacije insulinina u otopini, a to im omogućuje ubrzanu apsorpciju. Brzodjelujući analozi humanih insulin - aspart, glulizin i lispro u poređenju s humanim topljivim insulinima imaju brži početak djelovanja (15-20 minuta poslije subkutane primjene) i kraću dužinu djelovanja (djeluju 2-3 sata kraće). Zbog navedenih farkamokinetskih i farmakokinetskih svojstava, bliži su djelovanju endogenog insulinina i u poređenju sa humanim insulinima izazivaju manje hipoglikemiju uz jednaku kontrolu glukoze u krvi. Apsorbuju se vrlo brzo, a efekat im traje nekoliko sati te se koriste za snižavanje postprandijalne hiperglikemije. Zbog brzog nastupa djelovanja, brzodjelujuće insuline preporučuje se primijeniti neposredno prije obroka, a ukoliko je preprandijalna glikemija niska, preporučuje se primjena za vrijeme ili neposredno nakon završetka obroka. Mogu se primjenjivati subkutano i intravenski.⁵¹

1) **NovoRapid, NovoNordisk** - insulin aspart, proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u soju *Saccharomyces cerevisiae* i predstavlja bistro, bezbojnu, vodenu otopinu.

Vrijeme početka djelovanja aspart insulina nakon subkutane aplikacije lijeka iznosi 10 do 20 minuta, maksimalan učinak postiže se između jednog i tri sata, a djelovanje traje tri do pet sati.

U poređenju sa humanim insulinom, u aspart insulinu zamijenjena je aminokiselina prolin s aspartnom kiselinom na položaju B28, što smanjuje tendenciju stvaranja heksamera.

Aspart insulin se brzo apsorbuje iz subkutanog sloja u poređenju sa otopinom humanog insulina. Ima brži početak djelovanja i značajnije snižava koncentraciju glukoze u krvi te ima kraće trajanje djelovanja nakon subkutanog iniciranja, za razliku od otopine humanog insulina.⁵¹

2) **Apidra, Sanofi**- insulin glulizin, proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA na bakteriji *Escherichia coli* i predstavlja bistro, bezbojnu, vodenu otopinu.

U poređenju sa humanim insulinom zamijenjena je aminokiselina asparagin na poziciji B3 lizinom i lizin na poziciji B29 glutaminskom kiselinom, što uzrokuje bržu apsorpciju insulina glulizina. U ispitivanjima je pokazano da insulin glulizin ima dvostruko bržu apsorpciju i postiže dva puta višu maksimalnu koncentraciju u odnosu na obični ljudski insulin kod osoba sa DMT2. Insulin glulizin počinje djelovati brže i djeluje kraće od običnog humanog insulina. Kada se glulizin aplikuje, subkutano sniženje glukoze u krvi započinje nakon 10-20 minuta. Intravenskom primjenom insulina glulizina i običnog humanog insulina postiže se isti efekat na sniženje glukoze u plazmi.⁵²

3) **Humalog, Eli Lilly** - insulin lispro proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA na bakteriji *Escherichia coli* i predstavlja bistro, bezbojnu, vodenu otopinu.

Farmaceutski oblici: Humalog Kwikpen 100 jedinica/mL otopina u napunjenoj brizgalici; Sterilna, bistra, bezbojna vodena otopina.

Insulin lispro se brzo apsorbuje i postiže pik koncentracije u krvi 30 do 70 minuta nakon subkutane primjene. Brzo počinje djelovati, za približno 15 minuta, što omogućava primjenu insulina bliže obroku. Djelovanje traje kraće, 2-5 sati, u

odnosu na humane insuline. U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika sa DMT2 pokazana je manja učestalost postprandijalne hiperglikemije lispo insulina u poređenju sa topivim humanim insulinom te manje noćnih hipoglikemija u poređenju sa regularnim insulinom.⁵¹

2.4.4. Predmiješani insulini

Kod pacijenata sa DMT2, kod kojih glikemijski cilj nije postignut liječenjem oralnim antidiabetesnim preparatima, moguće je regulisati glikemiju predmiješanim insulinima. Rezultati takvog liječenja u smislu regulacije glikemije u nekim kliničkim ispitivanjima su bolji,⁵³⁻⁵⁶ a u nekim su uporedivi ili nešto lošiji nego pri liječenju primjenom samo bazalnog insulin-a.^{57,58} Dodatno je utvrđeno da predmiješani insulinii povećavaju tjelesnu masu, potenciranjem hipoglikemija.⁵⁹ Liječenje predmiješanim insulinima može se smatrati opravdanim kod osoba sa HbA1c > 8,5% kod kojih se, uz primjenu bazalnog insulin-a, ne može postići zadovoljavajuća regulacija glikemije, a iz objektivnih ili subjektivnih razloga se ne može provoditi liječenje složenom, tzv. basal-bolus šemom, ili kod pacijenata koji, suprotno preporukama, imaju dva obroka dnevno, bogata ugljenim hidratima, sa niskim glikemijama natašte, i visokim postprandijalnim glikemijama. Osobe koje ne pokazuju dobru saradljivost uz primjenu basal-bolus šeme takođe mogu biti kandidati za liječenje predmiješanim insulinima.⁶⁰

Predmiješani insulinski pripravci su bifazične mješavine brzodjelujućeg insu-lina (humanog insulin-a ili insulinskih analoga) i istog insulin-a kristalizovanog s protaminom, čime se dobije komponenta srednjedugodjelujućeg insulin-a.⁶¹ Suspenzije su kombinovane u omjerima 25/75, 30/70 i 50/50, zavisno od proizvođača.

Lispro i lispro vezan na protamin su u omjeru 25/75 i 50/50, a aspart i aspart vezan na protamin su u omjeru 30/70.

Predviđeni su isključivo za subkutanu primjenu, najčešće dva do tri puta dnevno. Cilj primjene predmiješanih insulin-a je postizanje kombinovane regulacije inter i postprandijalne glikemije.

Uobičajeno se predmiješani sanalozi primjenjuju neposredno prije obroka, dok se predmiješani humani inzulini primjenjuju pola sata prije obroka. Početak djelovanja im je 25-30 min nakon aplikacije, a dužina djelovanja 16-20 sati.⁶²

Predmiješani insulini imaju svoje nedostatke i ograničenja: može se dogoditi da ne pokriju ekskurzije glukoze u doba ručka ukoliko se koriste jednom ili dvaput dnevno te zahtijevaju fiksni režim ishrane. Bifazični insulinski analozi povezani su s manjom učestalošću noćnih hipoglikemija zbog predvidivog profila u poređenju s humanim dvofaznim pripravcima i omogućuju intenziviranje terapije (doziranje jedanput, dvaput ili triput dnevno).⁶³

Najnovija formulacija predmiješanog insulinskog pripravka sadrži bazalni insulin degludek i brzodjelujući insulin aspart (*Ryzodeg, NovoNordisk*) još prisutna na tržištu Republike Srbije. Farmakokinetska svojstva, kao i farmakodinamički efekat monokomponenti, zadržani su u zajedničkoj formulaciji uz primjenu jedanput ili dvaput na dan.

Fiksna formulacija degludeka i asparta pokazuje sličan efekat na regulaciju glikemije (HbA1c) u poređenju s bifazičnom mješavinom aspara (30/70) u osoba sa šećernom bolešću tipa 2 uz superiornost u regulaciji glikemije natašte i nižu stopu ukupnih i noćnih hipoglikemija.⁶⁴

LITERATURA:

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [published correction appears in Diabetes Care. 2013 Feb;36(2):490]. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-1379. doi:10.2337/dc12-0413.
2. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(Supplement 1): S73-S85.
3. Moghissi E, Ismail-Beigi F, Devine RC. Hypoglycemia: minimizing its impact in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2013;19:526–35. 260
4. Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363:1410–8.
5. 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.
6. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2012;35(9):1897-1901. doi:10.2337/dc11-2054.
7. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal 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.

8. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [published correction appears in *Diabetes Care*. 2020 May 22;:]. *Diabetes Care*. 2020;43(2):487-493. doi:10.2337/dc19-0066.
9. Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1364-1369.
10. Patel D, Triplitt C, Trujillo J. Appropriate Titration of Basal Insulin in Type 2 Diabetes and the Potential Role of the Pharmacist. *Adv Ther*. 2019;36(5):1031-1051. doi:10.1007/s12325-019-00907-8.
11. Scheen AJ, Paquot N. Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 Changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018 [Management of hyperglycaemia of type 2 diabetes. Paradigm change according to the ADA-EASD consensus report 2018]. *Rev Med Liege*. 2018;73(12):629-633.
12. Garber AJ, Bode B, et al., Basal insulin 4.0: Updating your clinical practice with ultralong-acting insulines and insulin combination therapy. Official journal of the American association of clinical endocrinologists, 2016;22(5):1-26.
13. Rossetti P, Porcellati F, Fanelli CG, Perriello G, Torlone E, Bolli GB. Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(1):3-10. doi:10.1080/13813450801900777.
14. Strandberg AY, Khanfir H, Mäkimattila S, Saukkonen T, Strandberg TE, Hoti F. Insulins NPH, glargine, and detemir, and risk of severe hypoglycemia among working-age adults. *Ann Med*. 2017;49(4):357-364. doi:10.1080/07853890.2016.1278302.
15. Sheldon B, Russell- Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:5-19.
16. Owens DR. Optimizing treatment strategies with insulin glargine in Type 2 diabetes. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2012;7(4):377-93.
17. 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.
18. 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.
19. Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi Benedetti M. Meta analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabet Obes Metab* 2010;12:772-9.

20. Rosenstock J, Dailey G, Massi Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salz-man 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.
21. Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med.* 2014;127(10 Suppl):S25-S38. doi:10.1016/j.amjmed.2014.07.005.
22. 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.
23. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 U.mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 U.mL⁻¹. *Diabet Care* 2015;38:637–43.
24. Yale J-F, Aroda VR, Charbonnel B i sur. Older people with type 2 diabetes: glycemic control and hypoglycemia risk with new insulin glargine 300 U/mL [abstract 991P]. *Diabetes* 2015;64(suppl 1):A252.
25. Haluzík M, Cheng A, Müller-Wieland D, et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Diabetes Obes Metab.* 2020;10.1111/dom.14043. doi:10.1111/dom.14043.
26. Riddle MC, Bolli GB, Zieman M, Meuhlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabet Care* 2014;37:2755–62.
27. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Sumi M, Hirose T; On behalf of the EDITION JP 2 study group. New insulin glargine 300 U/mL provides sustained glycemic control and reduced hypoglycemia over 12 months compared with glargine 100 U/mL in Japanese people with T2DM managed with basal insulin plus OAD(s) (EDITION JP 2) *Diabetes* 2015;64(suppl 1):A26.
28. 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.
29. Yki-Järvinen H, Bergenfelz 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.
30. 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. *Diabetes Obes Metab.* doi:10.1111/dom.12485.

31. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A i sur. Glycemic control and hypoglycemia with insulin glargin 300 U/mL (Gla-300) vs. glargin 100 U/mL (Gla-100) in type 2 diabetes (T2DM) in a patient-level meta-analysis of 1-yr phase 3a EDITION studies. *Diabetes* 2015;64(suppl 1):A264.
32. Rosenstock J, Zhang Q, Gerrits C, Liao L, Chew P. Is hypoglycemia a modifiable patient risk in type 2 diabetes? A pooled analysis of insulin glargin 300U/mL (Gla-300) vs. 100 U/mL (Gla-100) trials [abstract 423P]. *Diabetes*. 2015;64(suppl 1):A110.
33. Rosenstock J, Cheng A, Ritze R, et al. *Diabetes Care*. 2018;41 (10):2147-2154. doi:10.2337/do18-0559.
34. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargin for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(7):CD006383. Published 2011 Jul 6.
35. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2005;7:56–64.
36. Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Lüddeke H-J. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargin: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabet Obes Metab* 2007;9:418–27.
37. Gin H, Hanaire-Broutin H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab* 2005;31:7–13.
38. 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-naive people with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2006;29:1269–74.
39. 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.
40. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargin when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408–16.
41. Jonassen I, Hælund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribe U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012;29:2104–14.
42. Thuillier P, Alavi Z, Kerlan V. Long-term safety and efficacy of insulin degludec in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:483-493. Published 2015 Oct 1. doi:10.2147/DMSO.S54953

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Meneghini L, Atkin S L, 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.
48. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C i s ur. Hypoglycaemia risk with in-sulin 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.
49. Altman JJ, Chevalier N, Delemer B, Travert F, Benabbar I. Développement des biosimilaires de l’insuline: exemple de l’insuline glargin LY2963016 [LY2963016 insulin glargin: The first biosimilar insulin approved in the European Union]. *Presse Med.* 2018;47(10):854–866. doi:10.1016/j.lpm.2018.06.004.
50. Davies M, Dahl D, Heise T, Kiljanski J, Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med.* 2017;34(10):1340–1353. doi:10.1111/dme.13400.
51. Roach P. New insulin analogues and routes of delivery: pharmacodynamic and clinical considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(9):595–610. doi:10.2165/00003088-200847090-00003.
52. Bolli GB, Luzio S, Marzotti S, et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):251–257. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01343.
53. 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.
54. 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.

55. Kazda C, Hü Istrunk H, Helsberg 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.
56. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH i sur. DUR Ability 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.
57. 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.
58. Strojek K, Bebakar WM, Khutsoane DT et al. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2887–94.
59. 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.
60. 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.
61. Singh AK. Science of premix insulin: where have we reached?. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2015;10(1):65–74. doi:10.1586/17446651.2015.961914.
62. Warren ML, Conway MJ, Klaff LJ, Rosenstock J, Allen E. Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:23–29.
63. El Naggar N, Kalra S. Switching from Biphasic Human Insulin to Premix Insulin Analogs: A Review of the Evidence Regarding Quality of Life and Adherence to Medication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther.* 2017;33(12):2091–2109. doi:10.1007/s12325-016-0418-2.
64. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2014;37:2084–90.

ČETVRTO POGLAVLJE

SMJERNICE ZA LIJEČENJE HIPERGLIKEMIJE U DIJABETESU TIPO 2 (2018)

1. UVODNA RAZMATRANJA	201
2. IZBOR FARMAKOLOŠKE TERAPIJE U DIJABETESU TIPA 2.....	203
3. STRATEGIJE IMPLEMENTACIJE.....	209
3.1. Prva linija terapije - početna monoterapija	209
3.2. Druga linija terapije - dvojna terapija	210
3.3. Intenzifikacija terapije.....	214
3.3.1. Dodavanje/uključivanje injektabilnih lijekova	215
3.3.2. Kombinovana injektabilna terapija	217
3.3.3. Intenzifikacija insulinske terapije	218
Literatura	219

1. UVODNA RAZMATRANJA

Snježana Popović-Pejičić

Američko udruženje za dijabetes (ADA) i Evropsko udruženje za proučavanje dijabetesa (EASD) organizovali su diskusiju s ciljem ažuriranja prethodnog konsenzusa iz 2015. godine o upravljanju hiperglikemijom u DMT2 kod odraslih osoba. Nakon izvršenog sistematskog pregleda literature, od 2014. do 2018. godine, donesene su nove preporuke.

ADA/EASD konsenzus iz 2018. godine se bavi pristupima upravljanju glikemijom kod odraslih osoba sa DMT2, sa ciljem smanjenja komplikacija i poboljšanja kvaliteta života, a u kontekstu sveobuhvatnog upravljanja kardiovaskularnim rizikom i njegovom pacijenta.

Nove smjernice ADA/EASD iz 2018. godine preferiraju odabir terapije kod osoba sa DMT2 na osnovu postojećih podataka o smanjenju smrtnosti, srčane slabosti (HF) i progresije hronične bubrežne bolesti (CKD) kod pacijenata sa postojećom aterosklerotskom kardiovaskularnim bolešću. (ASCVD).¹

Ciljevi liječenja DMT2 su sprečavanje ili odlaganje komplikacija i poboljšanje kvaliteta života oboljelih. Ovo zahtijeva kontrolu glikemije i upravljanje kardiovaskularnim (KV) faktorima rizika, redovno praćenje i, što je najvažnije, pristup usmjeren ka pacijentu, kako bi se poboljšalo angažovanje pacijenta u aktivnostima samokontrole.

Preporučeno je uticati na pacijente da poboljšaju samokontrolu i promijene životni stil; razmotriti prisustvo komorbiditeta, kao ustanovljena ASCVD, HF ili CKD; razmotriti kliničke karakteristike i usmjeriti pacijente ka adekvatnom liječenju gojaznosti i smanjenju hipoglikemija; razmotriti troškove terapije; preferencije i barijere pacijenata i prevladati kliničku inerciju.²

Potrebno je, takođe, pažljivo razmatrati specifične faktore koji utiču na izbor terapije i preferencije pacijenata, koji treba da podržavaju individualne ciljeve i strategije liječenja.^{2,3}

Razumni cilj HbA1c za većinu odraslih osoba sa DMT2 sa dovoljno očekivanim životnim vijekom (generalno oko 10 godina) je 7% (oko 53 mmol/mol) ili manje, da bi se vidjela korist u smanjenju mikrovaskularnih komplikacija.⁴

U preporukama je fokus stavljen na promjene životnog stila, edukaciju i podršku za samokontrolu dijabetesa. Za pacijente koji su gojazni, naporu su usmjereni na gubitak težine, uključujući promjene u stilu života, farmakološku terapiju i hirurške intervencije.

Promjena stila života, uključujući medicinsku nutritivnu terapiju (MNT), fizičku aktivnost, smanjenje težine, savjetovanje o odvikanju od pušenja i psihološka podrška, osnovni su aspekti brige o dijabetesu.

Prema preporukama konsenzusa ADA/EASD 2018. god. u ranoj fazi odabira terapije potrebno je razmotriti prisustvo: aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASCVD), srčanog popuštanja (HF) ili hronične bubrežne bolesti (CKD); tjelesnu težinu; rizik hipoglikemije; troškove terapije i druge faktore vezane za pacijenta koje utiču na odabir terapije.^{1,2}

Među pacijentima sa DMT2 kod kojih je ustanovljena ASCVD, preporučuju se GLP-1 RA ili inhibitori SGLT2 sa dokazanim kardiovaskularnim benefitima kao dio glikemijskog liječenja. Agonisti GLP-1 receptora se obično preporučuju kao prvi injektabilni lijek.

Među pacijentima sa ASCVD, kod kojih postoji HF ili je od posebne važnosti, preporučuju se inhibitori SGLT2.

Za pacijente sa DMT2 i CKD, sa ili bez CVD, potrebno je razmotriti upotrebu SGLT2 inhibitora za smanjenje progresije CKD ili, ako je kontraindikovano ili nepoželjno, mogu se primijeniti GLP-1 RA, koji dokazano smanjuju progresiju CKD.^{1,2}

ASCVD su vodeći uzrok mortaliteta kod osoba sa DMT2.⁷

Dijabetes predstavlja značajan nezavisan faktor rizika za ASCVD, a većina osoba sa DMT2 ima dodatne faktore rizika kao što su hipertenzija, dislipidemija, gojaznost, fizička neaktivnost, CKD i pušenje. Brojne studije, pokazale su koristi od kontrole modifikovanih faktora rizika od ASCVD kod osoba sa dijabetesom. Primijećeno je značajno smanjenje ASCVD i smrtnih ishoda kada se istovremeno tretira više faktora rizika za ASCVD, uz dugoročnu korist.^{5,6}

Upravljanje rizikom od nastanka ASCVD u mnogim oblicima je suštinski dio upravljanja dijabetesom i ljekari treba da budu svjesni važnosti multifaktorskog liječenja DMT2.⁷

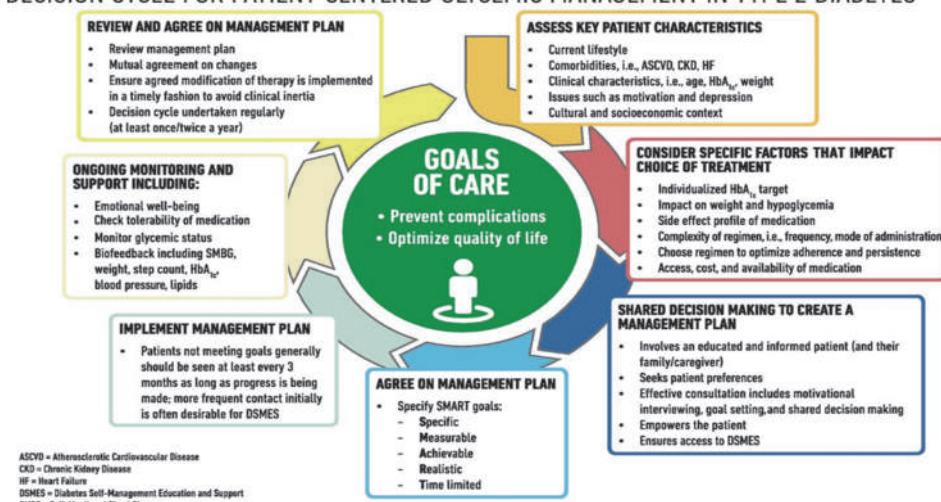
2. IZBOR FARMAKOLOŠKE TERAPIJE U DIJABETESU TIPA 2

U prethodnom konsenzusu iz 2015. godine, efikasnost u smanjenju hiperglikemije, zajedno sa podnošljivošću i sigurnošću, bili su primarni faktori u odabiru antihiperglikemijskih lijekova.

Preferenциje pacijenata, glikemiski ciljevi, komorbiditeti, polifarmacija, neželjeni efekti i troškovi liječenja su dodatno razmatrani. Izbor antihiperglikemijskih lijekova za svakog pacijenta treba da bude podržan adekvatnom promjenom životnog stila, uz brigu usmjerenu ka pacijentu.

Cilj terapije kod pacijenata sa DMT2 u centar pažnje stavlja pacijenta, a kako je prikazano na Slici 4-1.

DECISION CYCLE FOR PATIENT-CENTERED GLYCEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETES



Slika 4-1. Ciklus odlučivanja za upravljanje glikemijom, usmjerena na pacijenta sa DMT2

Izvor: Diabetes Care 2018 Dec; 41(12): 2669-2701.

Potrebitno je procijeniti karakteristike pacijenta, kao životni stil, komorbiditete (ASCVD, HF, CKD) kliničke karakteristike (godine, tjelesna težina, HbA1c) motivisanost, kulturološke i socioekonomiske faktore. Takođe je potrebno procijeniti i specifične faktore koji utiču na izbor terapije, kao: individualna ciljna vrijednost HbA1c, uticaj na tjelesnu težinu, rizik hipoglikemije, neželjeni efekat lijekova, troškovi liječenja i dostupnost terapije, kompleksnost terapije, optimalna saradljivost i perzistentnost u liječenju i drugi faktori koji mogu uticati na odabir liječenja.^{1,2}

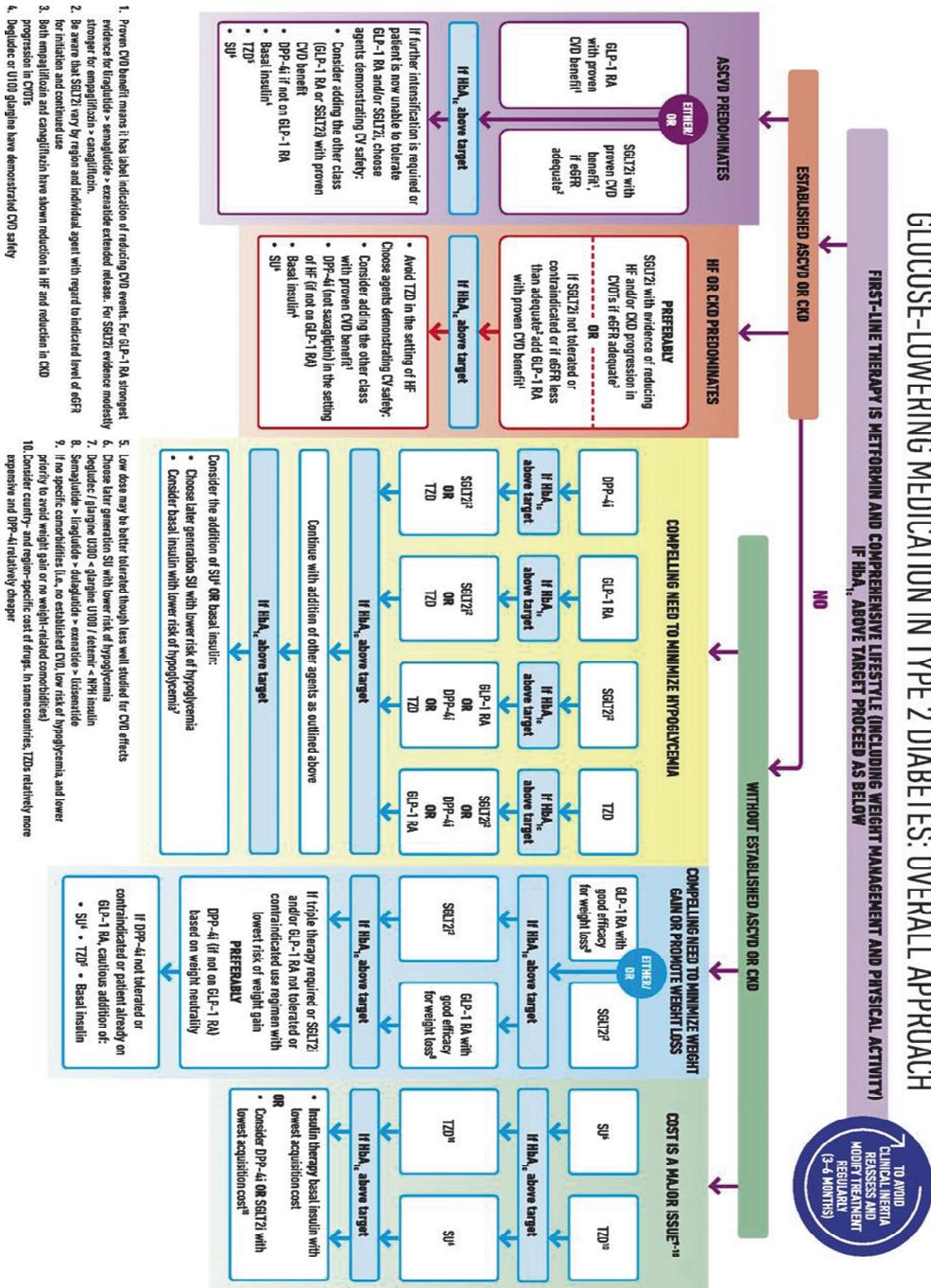
Za sve veći broj pacijenata, prisustvo specifičnih komorbiditeta kao ASCVD, HF, CKD; gojaznost, rizik od hipoglikemije ili procjena troškova lijekova, nalaže specifičan pristup pri izboru antihiperglikemskih lijekova.

Za pacijente koji nisu dostigli svoj ciljni HbA1c, važno je ponovo naglasiti značaj promjene životnog stila, procijeniti pridržavanje istog i organizovati blagovremeno praćenje u roku od 3 - 6 mjeseci.^{1,2}

Ključna odrednica u izboru adekvatnog lijeka za liječenje DMT2 u odnosu na već postojeće smjernice, ogleda se u razmatranju kardiovaskularnih komplikacija dijabetesa. Izbor farmakološke terapije u cilju optimizacije terapijskih ishoda prikazan je na Slici 4-2.

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT). IF HbA_{1c} ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW



Slika 4-2. Lijekovi za smanjenje glukoze kod dijabetesa tipa 2: Cjelokupni pristup

Izvor: Diabetes Care 2018 Dec; 41(12): 2669-2701.

Zbog novih dokaza u korist određenih lijekova u smanjenju mortaliteta, srčane insuficijencije i hronične bubrežne bolesti u uslovima manifestne aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, smatra se da je njihova upotreba ubjedljiva u ovoj grupi pacijenata. Stoga se preporučuje da se vrlo rano u procesu odabira lijekova uzme u obzir istorija ASCVD.

Prva linija u liječenju DMT2 je promjena životnog stila u smislu redukcije tjelesne težine, redovne fizičke aktivnosti te primjena medicinsko nutritivne terapije (MNT). Ukoliko ove mjere ne daju željene rezultate u kontroli nivoa glukoze u krvi, potrebno je započeti farmakološku terapiju.

Promjene u načinu života, uključujući MNT i fizičku aktivnost, su efikasne i sigurne za poboljšanje kontrole glikemije kod DMT2. Iz ovih razloga se preporučuju kao terapija prve linije od trenutka dijagnoze dijabetesa. Svim pacijentima treba ponuditi individualizovani program MNT.^{1,2}

Ne postoji jedinstveni odnos ugljikohidrata, proteina i masti koji je optimalan za svaku osobu sa DMT2. U tri ispitivanja mediteranskog načina ishrane pokazan je umjereni gubitak kilograma i poboljšana kontrola glikemije.^{14,15}

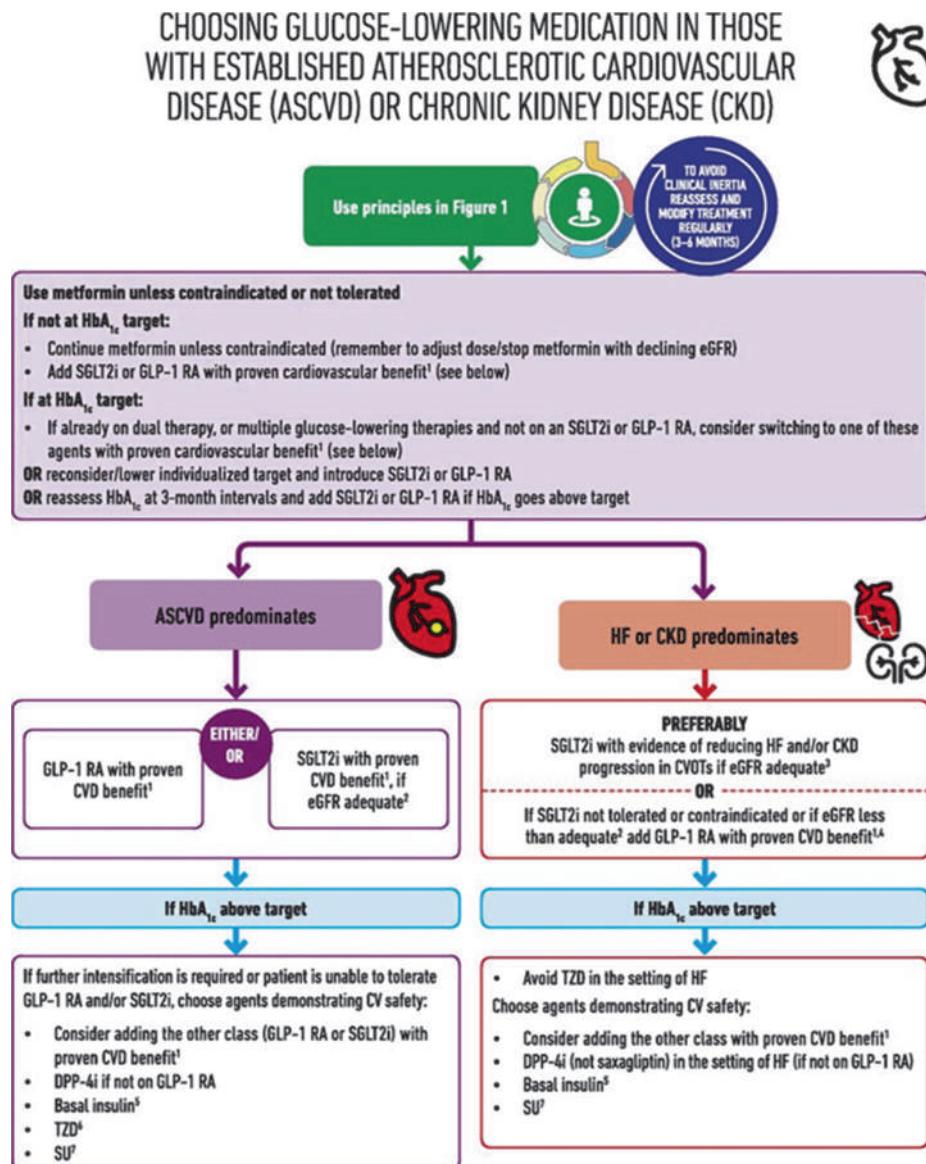
Dijeta sa niskim sadržajem ugljikohidrata, niskim glikemijskim indeksom i visokim sadržajem proteina, kao i dijetalni pristupi za liječenje hipertenzije (DASH) poboljšavaju kontrolu.

Sve pacijente sa DMT2 i prekomjernom težinom i gojaznošću treba savjetovati o zdravstvenim prednostima smanjenja težine i podsticati ih da se uključe u programe intenzivne promjene životnog stila, koji može uključivati promjenu ishrane. Povećanje fizičke aktivnosti poboljšava kontrolu glikemije i treba je podsticati kod svih osoba sa DMT2.

Implementacija novih dokaza iz studija kardiovaskularnih ishoda (CVOT)

Glavna promjena u odnosu na prethodne konsenzus izvještaje zasniva se na novim dokazima da specifični SGLT2i ili GLP-1 RA poboljšavaju kardiovaskularne ishode, kao i sekundarne ishode, poput HF (srčano popuštanje) i CKD (hronična bubrežna bolest) kod pacijenata sa potvrđenom ASCVD ili CKD.

Stoga je važan rani korak, u ovom novom pristupu, razmatranje prisustva ili odsustva ASCVD, HF i CKD, stanja koja pogađaju ukupno 15-25% populacije sa DMT2 (Slika 4-3).



- 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.
- Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs
- Caution with GLP-1 RA in ESRD
- Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia

Slika 4-3. Odabir lijekova za snižavanje glukoze kod osoba sa utvrđenim ASCVD, HF i CKD

Izvor: Diabetes Care 2018 Dec; 41(12): 2669-2701.

1. Preporuka

Među pacijentima sa DMT2 kod kojih je prisutna ASCVD preporučuju se SGLT2 I ili GLP-1 RA sa dokazanim kardiovaskularnim benefitom, što znači da je takva indikacija odobrena (Slike 4-2 i 4-3).

Zajedno uzevši, kod pacijenata sa potvrđenom ASCVD, postoje dokazi da je među GLP-1 RA korist najjača za liraglutid, povoljna za semaglutid i manje sigurna za eksenatid.⁸⁻¹⁰

Nema dokaza o kardiovaskularnoj koristi od liksisenatida.¹¹

Za do sada proučavane inhibitore SGLT2, postoje dokazi da je korist od empagliflozina umjereno jača od koristi od kanagliflozina.^{12,13}

Empagliflozin, kanagliflozin i dapagliflozin pokazali su sniženje stope HF i progresije CKD u CVOT studijama. Kanagliflozin je pokazao renalne benefite u studiji CREDENCE, dapagliflozin je pokazao benefite za HF u studiji DAPA-HF.^{12,13}

Insulin degludek i glargin U100 imaju dokazanu KV sigurnost. Manje doze se bolje podnose, što je pokazano u studijama KV sigurnosti.

Potrebljno je birati noviju generaciju preparata sulfonilureja (SU) u cilju smanjenja rizika hipoglikemije. Glimepirid je pokazao sličnu KV sigurnost u odnosu na DPP-4 inhibitore.

Među pacijentima sa ASCVD kod kojih koegzistira HF ili je od posebnog značaja, preporučuju se SGLT2I (slike 4-2 i 4-3).

2. Preporuka

Za pacijente sa DMT2 i CKD, sa ili bez ASCVD, preporučuje se da se razmotri upotreba SGLT2 i, koji smanjuje progresiju CKD, ukoliko je eGFR adekvatna, a ako su kontraindikovani ili nisu poželjni, potrebno je primijeniti agonist GLP-1 RA koji smanjuje napredovanje CKD.

Potrebljno je imati u vidu da kod SGLT2i odobrena indikacija varira u različitim zemljama u odnosu na nivo eGFR prilikom iniciranja ili nastavka terapije.

3. STRATEGIJE IMPLEMENTACIJE

3.1. PRVA LINIJA TERAPIJE - POČETNA MONOTERAPIJA

Početna monoterapija

Metformin je preferirana inicijalna terapija kod većine pacijenata sa DMT2, naročito kod novootkrivenih, uz promjenu životnog stila. Metformin ostaje poželjna opcija pri injiciranju antihipergrlikemiskih lijekova kod osoba sa novootkrivenim DMT2.

Ova preporuka se zasniva na efikasnosti, sigurnosti, podnošljivosti, niskim troškovima i velikom kliničkom iskustvu sa metforminom. Rezultati ispitivanja UKPDS (pokazali su koristi početnog liječenja metforminom na kliničke ishode kod osoba sa dijabetesom, sa manje hipoglikemije i dobijanja na tjelesnoj težini, nego sa insulinom ili preparatima sulfoniluree.¹⁶

Sekvencijalna terapija

Postepeno dodavanje antihipergrlikemiskih lijekova (sekvencijalna terapija) je poželjnije u odnosu na primjenu početne kombinovane terapije. Postepena terapija, odnosno dodavanje lijekova metforminu za održavanje ciljnog HbA1c, je podržana rezultatima iz kliničkih studija.³

Početna kombinovana terapija

Iako postoji određena podrška za primjenu početne kombinovane terapije, zbog većeg početnog smanjenja HbA1c nego što to može pružiti sam metformin, malo je dokaza da je ovaj pristup superiorniji od postepenog dodavanja lijekova za održavanje glikemijske kontrole ili usporavanje napredovanja dijabetesa.^{17,18}

Međutim, s obzirom na to da apsolutna efikasnost većine oralnih lijekova rijetko prelazi smanjenje HbA1c od 1% (11 mmol/mol) početna kombinovana terapija može se razmotriti kod pacijenata sa HbA1c većim od 1,5% (17 mmol/mol) iznad ciljnog. Pri tome je potrebno voditi računa o potencijalnim neželjenim efektima.

Kada se koristi početna kombinovana terapija formulacije sa fiksnim dozama lijeka mogu poboljšati pridržavanje terapije od pacijenta i pomoći u bržem postizanju glikemijskih ciljeva.^{19,20}

3.2. DRUGA LINIJA TERAPIJE - DVOJNA TERAPIJA

Izbor antihiperglikemijskih lijekova nakon uvođenja metformina

Izbor lijekova koji se dodaju metforminu zasnovan je na preferencijama pacijenta i kliničkim karakteristikama.

Važne kliničke karakteristike uključuju prisustvo potvrđene ASCVD i drugih komorbiditeta, kao što su HF ili CKD; rizik određenih neželjenih efekata lijekova, naročito hipoglikemije i dobijanje na težini; kao i sigurnost, podnošljivost i trošak liječenja.

Rano uvođenje bazalnog insulina je preporučeno, posebno kada su nivoi HbA1c veoma visoki >11% (97 mmol/mol), kada su prisutni simptomi hiperglikemije ili postoje dokazi o aktuelnom katabolizmu, kao npr. gubitak težine.

Iako bazalni insulin ostaje uobičajena strategija za pacijente kada su nivoi HbA1c veoma visoki, SGLT2i i GLP-1 RA pokazali su efikasnost kod pacijenata sa nivoima HbA1c > 9% (75 mmol/mol), a imaju dodatne prednosti jer smanjuju težinu i rizik od hipoglikemije.^{21,22}

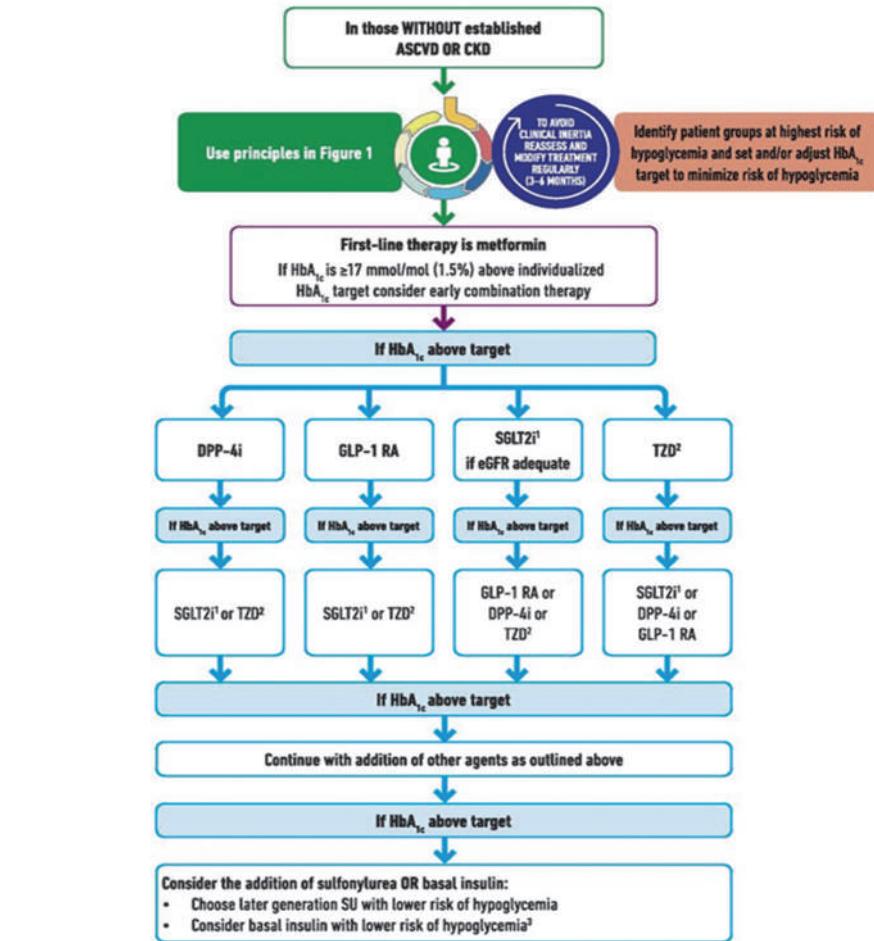
Dokazi iz kliničkih ispitivanja podržavaju upotrebu nekoliko SGLT2i i GLP-1RA kao dodatnu terapiju za osobe sa DMT2 sa HbA1c >7% (53 mmol/mol) i utvrđenim ASCVD.^{9,12,13}

U drugoj liniji terapije potrebno je procijeniti prvenstveno prisustvo ASCVD, HF i CKD kod pacijenata sa DMT2. Sva tri stanja združeno su prisutna kod 15-25% populacije sa DMT2. U ovoj grupi pacijenata, kao prvi izbor terapije preporučuju se GLP-1 RA ili SGLT2i.¹

Za pacijente sa DMT2 koji nemaju ASCVD, HF i CKD, potrebno je razmotriti ostale kliničke karakteristike te na osnovu njih primijeniti odgovarajuću terapiju nakon terapije prve linije sa ciljem minimiziranja hipoglikemije; smanjenja tjelesne težine; niže cijene lijekova.²³⁻²⁵

Preparati sulfonilureje (SU) i insulin su povezani sa povećanim rizikom od izazivanja hipoglikemije i nisu poželjni za pacijente kod kojih je postoji rizik od hipoglikemije. Pacijenti se boje hipoglikemije, što može smanjiti komplijansu. (Slika 4-4).

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA

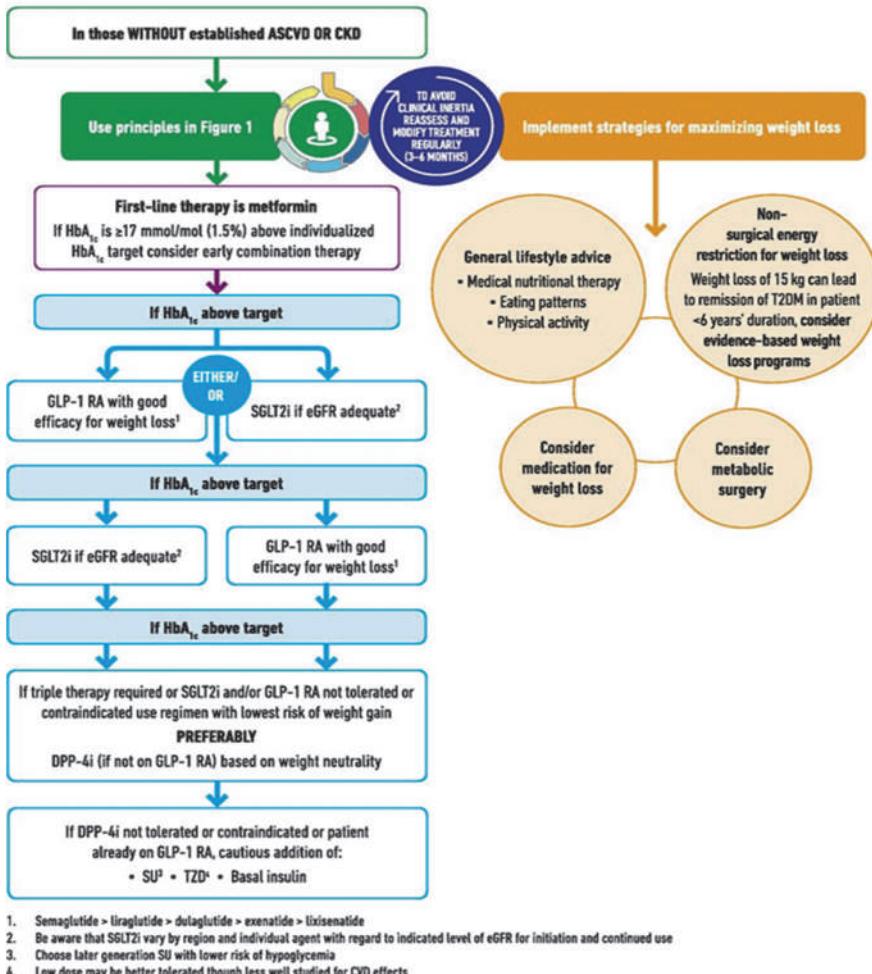


Slika 4-4. Odabir lijekova kod potrebe za smanjenjem hipoglikemija

Izvor: Diabetes Care 2018 Dec; 41(12): 2669-2701.

U cilju smanjenja rizika hipoglikemije, potrebno je birati noviju generaciju SU. Glimepirid je pokazao sličnu KV sigurnost u odnosu na DPP-4 inhibitore. Insulini sa nižim rizikom hipoglikemije su dugodjelujući insulinski analozi, potom srednje djelujući insulinski analozi i na kraju humani insulini.

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS



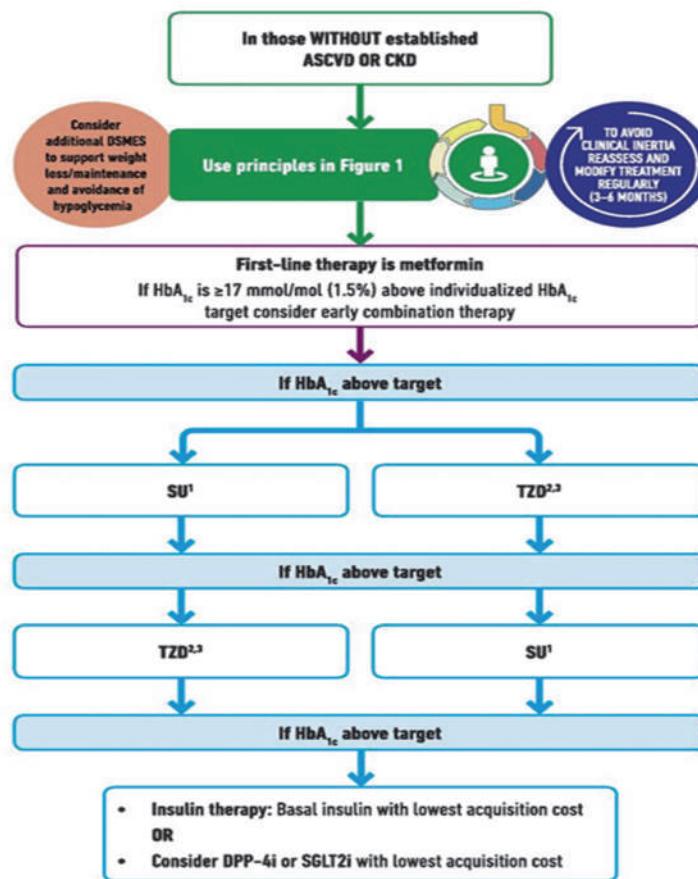
Slika 4-5. Odabir lijekova kod potrebe za smanjenjem tjelesne težine

Izvor: Diabetes Care 2018 Dec; 41(12): 2669-2701.)

Za pacijente kojima je prioritet smanjenje tjelesne težine ili održavanje težine, preporučeni su lijekovi koji utiču na smanjenje tjelesne težine: SGLT2i i GLP-1 RA; DPP-4 inhibitori koji imaju neutralan učinak na težinu, dok preparati SU, bazalni insulin i TZD (tiazolidindioni), utiču na povećanje tjelesne težine (Slika 4-5).

Od preparata GLP-1 RA, prioritet u smanjenju tjelesne težine ima semaglutid, potom liraglutid, dulaglutid, eksenatid i na kraju, liksisenatid.

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COST IS A MAJOR ISSUE



1. Choose later generation SU to minimize risk of hypoglycemia
 2. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZD relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper
 3. Low-dose TZDs are better tolerated

Slika 4-6. Odabir lijekova ako je trošak ključni problem

Izvor: Diabetes Care 2018 Dec; 41(12): 2669-2701

Važna procjena za zdravstveni sistem, a posebno za mnoge pacijente, je koliki su troškovi liječenja.

Lijekovi kao: SU, pioglitazon i rekombinantni humani insulini su relativno jeftini, mada se njihovi troškovi mogu razlikovati u zavisnosti od regionalnih prilika. Prilikom donošenja kliničkih odluka treba da se uzmu u obzir kratkoročni troškovi nabavke, dugoročniji troškovi liječenja i isplativost (Slika 4-6).

3.3. INTENZIFIKACIJA TERAPIJE

Intenziviranje liječenja, poslije dvojne terapije, radi održavanja glikemijskih ciljeva zahtijeva razmatranje uticaja neželjenih efekata lijekova na komorbiditete, kao i teret liječenja i troškove. Nedostatak značajnog odgovora na jednu ili više neinzulinskih terapija trebalo bi da navede na pitanje pridržavanja terapije, a kod onih koji imaju gubitak težine, mogućnost da pacijent ima autoimuni (tip 1) ili pankreatogeni dijabetes.

Međutim, uobičajeno je da osobe sa dugotrajnim dijabetesom zahtijevaju više od dva agensa za snižavanje glukoze, koja često uključuju i insulin. Generalno, intenziviranje liječenja sa više od dva lijeka slijedi iste opšte principi kao i dodavanje drugog lijeka, uz pretpostavku da će efikasnost trećeg i četvrtog lijeka biti generalno manja od očekivane.

Nijedna specifična kombinacija nije pokazala superiornost, osim onih koje uključuju GLP-1 RA i insulin, koji imaju široki opseg glikemijske efikasnosti.

Kako se dodaje više lijekova, povećava se rizik od neželjenih efekata. Važno je razmotriti interakcije lijekova i da li složenost režima može postati prepreka za pridržavanje terapije.

Konačno, sa svakim dodatnim lijekom povećavaju se troškovi, koji mogu uticati na opterećenje pacijenta, ponašanje pri uzimanju lijekova i efikasnost lijekova.²⁶⁻²⁸

Vodeće načelo je da za sve farmakološke agense terapijski odgovor treba procjenjivati u redovnim intervalima, uključujući uticaj na efikasnost (HbA1c, težina) i sigurnost. Terapiju treba prekinuti ili smanjiti dozu ako postoje minimalne koristi ili ako šteta prevlada bilo koju korist.

Važan je prestanak ili smanjenje doze lijekova kod pacijenata koji imaju povećani rizik od hipoglikemije, kada se započne bilo koji novi anti-hiperglikemijski tretman.²⁹

U slučaju da je HbA1c < 6,5% (48 mmol/mol) ili znatno ispod individualnog glikemijskog cilja, treba razmotriti prekid ili smanjenje doze lijekova koji povećavaju rizik hipoglikemije ili povećanja tjelesne težine.

3.3.1. Dodavanje/uključivanje injektabilnih lijekova

Kod pacijenata kojima je potreban veći efekat na snižavanje glukoze od injekcionih lijekova, preferira se terapiju započeti GLP-1RA, pa tek onda insulinom.

Kod pacijenata sa ekstremno visokim vrijednostima glukoze, praćenih simptomima, preporučeno je odmah uključiti insulin.

Pacijenti često preferiraju kombinacije oralnih lijekova u odnosu na injekcije. Raspon dostupnih kombinacija sa trenutnim oralnim lijekovima omogućava mnogim pacijentima da bezbjedno postignu glikemijske ciljeve. Međutim, trenutno nema dokaza da bilo koji pojedinačni lijek ili kombinacija lijekova imaju trajne efekte. Za mnoge pacijente injekcioni lijekovi postaju neophodni u roku od 5–10 godina od postavljanja dijagnoze dijabetesa.

Dostupne kliničke studije, kao i kliničko iskustvo, u kojima su poređeni agonisti GLP-1 RA i insulin (bazalni, premiks ili basal bolus) pokazali su sličnu ili čak bolju efikasnost u smanjenju HbA1c primjenom GLP-1RA.^{30,31}

GLP-1 RA imaju niži rizik od hipoglikemije i smanjuju tjelesnu težinu u poređenju sa insulinom, koji povećava tjelesnu težinu.^{32,33}

Neki GLP-1 RA omogućavaju primjenu injekcije jednom nedjeljno, za razliku od dnevnih ili češće primjene u slučaju terapije insulinom.

Na osnovu ovih razmatranja, GLP-1 RA je preferirana opcija kod pacijenta sa definitivnom dijagnozom DMT2 kod kojih je potrebna injektabilna terapija. Međutim, podnošljivost i visoka cijena GLP-1RA su važna ograničenja za njihovu upotrebu.

Ako je potrebno dodatno smanjenje glukoze, uprkos terapiji dugotrajnim GLP-1 RA, preporučeno je uključiti bazalni insulin.^{34,35}

Alternativno, bazalni insulin se može dodati na oralnu terapiju, što se pokazalo efikasnim i sigurnijim u odnosu uključenja premiks ili prandijalnog insulina.³⁶

Standardni pristup za optimizaciju korištenja bazalnog insulina je titriranje doze na osnovu ciljne vrijednosti glukoze natašte, što je jednostavan indeks efikasnosti. NPH insulin ili analozi insulina sa dugotrajnim dejstvom su efikasni za kontrolu glukoze natašte iako bazalni analozi pokazuju manji rizik od hipoglikemije, naročito noću, kada se titriraju na iste ciljne vrijednosti glukoze natašte kao NPH insulin.^{37,38}

Prilikom izbora bazalnog insulina potrebno je uzeti u obzir, pored efikasnosti, sigurnosni aspekt, kao što je manji rizik od pojave hipoglikemije i KV sigurnost koja je potvrđena kod insulina degludek i insulina glargin U100 te potentnost insulina u smislu postizanja terapijskih efekata sa manjim brojem jedinica.^{37,38}

Pacijenti koji nisu u stanju da održavaju glikemijske ciljeve na terapiji bazalnim insulinom u kombinaciji sa oralnim lijekovima, mogu da intenziviraju tretman sa GLP1-RA, SGLT2i ili prandijalnim insulinom.

Uobičajena praksa je da se kod osoba sa DMT2 pristupi primjeni insulina na osnovu uspostavljenih paradigme razvijene za osobe sa DMT1.

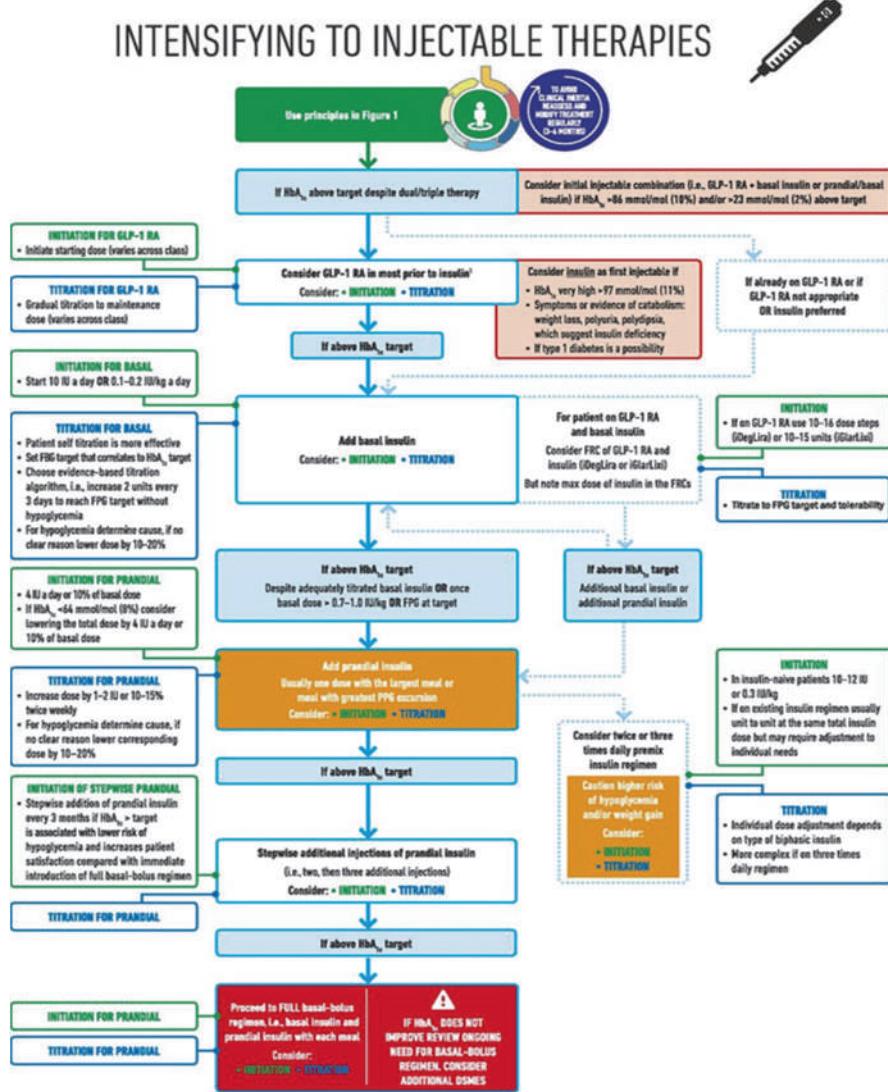
To uključuje višestruke dnevne injekcije sa dozama analoga insulina prije obroka, koje se prilagođavaju na osnovu vrijednosti glukoze u krvi i sadržaja obroka. Iako je ovaj pristup razuman za osobe sa DMT2 koje su vitke, insulinopenični i osjetljivi na egzogeni insulin, zanemaruje značajne razlike u patofiziologiji među većinom osoba sa DMT2 i DMT1. Većina osoba sa DMT2 su gojazne i rezistentne na insulin i potrebne su im mnogo veće doze insulina, a imaju i niže stope hipoglikemije od onih sa DMT1.

Kod pacijenata sa DMT2, debljanje je posebno problematičan neželjeni efekat upotrebe insulina. Noviji dokazi podržavaju efikasnost kombinacija insulina sa antihiperglikemijskim agensima koji ne povećavaju tjelesnu težinu.

Na primjer, SGLT2i mogu se dodati uz terapiju insulinom da bi smanjili nivo glukoze u krvi bez povećanja doza insulina, povećanja tjelesne težine ili hipoglikemije. U zavisnosti od početnog nivoa HbA1c, glikemijskog profila i individualnog odgovora, možda će morati smanjiti dozu insulina prilikom dodavanja SGLT2i da bi se spriječila hipoglikemija.^{39,40}

3.3.2. Kombinovana injektabilna terapija

Kombinacija bazalnog insulina i GLP-1RA ima visoku efikasnost, a nedavni dokazi iz kliničkih ispitivanja pokazuju korist ove kombinacije za smanjenje HbA1c, dobijanja na tjelesnoj težini i prevenciji hipoglikemije u poređenju sa intenzivnim insulinским režimima.^{41,42}



Slika 4-7. Intenzifikacija injektabilne terapije

Izvor: Diabetes Care 2018 Dec; 41(12): 2669-2701.

Većina podataka potiče iz studija u kojima se bazalnom insulinu dodaje GLP-1RA. Međutim, postoje dokazi da insulin dodan GLP-1 RA takođe može efikasno smanjiti HbA1c, mada rezultati kod nekih pacijenata pokazuju dobijanje na tjelesnoj težini.³⁴

GLP-1RA i bazalni insulin u fiksnoj kombinaciji, pokazuju veliku efikasnost, prednost u sniženju HbA1c, smanjuju debljanje i rizik hipoglikemije, a smanjen je i broj injekcija.

Dostupne su fiksne kombinacije insulina i GLP-1 RA, koje mogu smanjiti broj injekcija u poređenju sa davanjem lijekova odvojeno.^{43,44}

Konačni pristup upravljanju glikemijom, kada bazalni insulin i oralni lijekovi nisu dovoljni za postizanje ciljeva HbA1c, je intenzivirani insulinski režim.

3.3.3. Intenzifikacija insulinske terapije

Intenzivirani insulinski režimi uključuju: jednu ili više dnevnih injekcija insulina brzog ili ultrabrzog djelovanja prije obroka (prandijalni insulin) ili prelazak na jednu do tri dnevne doze fiksne kombinacije insulina kratkog i dugotrajnog djelovanja (prethodno predmiješani ili dvofazni insulin).^{45,46}

Kada se dodaje prandijalni insulin, davanje jedne injekcije sa najvećim obrokom u toku dana je jednostavan i siguran pristup.⁴⁷ Vremenom, ako se glikemijski ciljevi ne ispune sa jednom dozom prandijalnog insulinu dnevno, dodatne injekcije mogu se dati uz druge obroke.⁴⁸

Povećanje broja injekcija značajno smanjuje kvalitet života pacijenta zbog veće izloženosti ubodu te pojave veće stope hipoglikemija.

Rezultati meta analiza sugerisu umjereno veće smanjenje HbA1c kod intenziviranog insulinskog režima u poređenju sa dvofaznim režimima insulinu, ali uz dobijanje na tjelesnoj težini.^{49,50}

Iako se i dalje često koriste, generalno se ne preporučuju predmiješani insulinii, posebno oni koji se primjenjuju tri puta dnevno, za rutinsku upotrebu pri intenziviranju režima insulinu.

Kontinuirana infuzija insulina pomoću insulinskih pumpi može se primijeniti kod malog broja osoba sa DMT2.⁵¹

LITERATURA

1. Melanie J. Davies, David A. D'Alessio, Judith Fradkin, Walter N. Kernan, Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Apostolos Tsapas, Deborah J. Wexler, and John B. Buse. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018 Dec; 41(12): 2669-2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
2. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1): S55–S64.
3. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetesd2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73–S85.
4. Riddle MC, Gerstein HC, Holman RR, et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks. *Diabetes Care* 2018;41:1121–1124.
5. Gæde P, Oelgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;59:2298– 2307.
6. Khunti K, Kosiborod M, Ray KK. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: time to overcome multifactorial therapeutic inertia? *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1337–1341.
7. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S86–S104.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 311–322.
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834– 1844.
10. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239.
11. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117–2128.

13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377: 644–657.
14. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a lowcarbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229–241.
15. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, et al. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care* 2014;37:1824–1830.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
17. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:410–417.
18. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:268–275.
19. Vijayakumar TM, Jayram J, Meghana Cheekireddy V, et al. Safety, efficacy, and bioavailability of fixed-dose combinations in type 2 diabetes mellitus: a systematic updated review. *Curr Ther Res Clin Exp* 2017;84:4–9.
20. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740–751.
21. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012;66:446–456.
22. Buse JB, Peters A, Russell-Jones D, et al. Is insulin the most effective injectable antihyperglycaemic therapy? *Diabetes Obes Metab* 2015.
23. Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 833–840.
24. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al.; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:887–897.

25. Chen K, Kang D, Yu M, et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1029– 1033 205.
26. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes: a network metaanalysis. *Diabet Med* 2015;32:1530–154.
27. Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, et al. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:985–997.
28. Moses RG, Round E, Shentu Y, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *J Diabetes* 2016;8:701–711.
29. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia-time to reappraise the terminology? *Prim Care Diabetes* 2017;11:105–106.
30. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AYM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19: 228–238.
31. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10: 123.
32. Moses RG, Round E, Shentu Y, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *J Diabetes* 2016;8:701–71.
33. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:216–227.
34. 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: 2228–2234.
35. Aroda VR, Bailey TS, Cariou B, et al. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: ADD TO GLP-1).
36. Aschner P, Sethi B, Gomez-Peralta F, et al. Insulin glargine compared with premixed insulin for management of insulin-naïve type 2 diabetes patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: the open-label, randomized GALAPAGOS study. *J Diabetes Complications* 2015;29:838–845.

37. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract*.
38. Rosenstock J, Fonseca V, Schinzel S, Dain MP, Mullins P, Riddle M. Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargin versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: evidence from a long-term controlled trial. *J Diabetes Complications* 2014;28:742–749.
39. Tang H, Cui W, Li D, et al. Sodiumglucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:142–147.
40. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37: 18.
41. Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. Safety and efficacy of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: results of a meta-analysis. *Postgrad Med* 2017;129: 436–445.
42. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017;40:614–624.
43. Gough SCL, Bode BW, Woo VC, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:965–973.
44. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al.; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargin plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972–1980.
45. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (the 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006;8:58–66.
46. Limjawi S, Lee B-W, Tabak O, L " ovdahl S, " Werther S, Abusnana S. A 32-week randomized comparison of stepwise insulin intensification of biphasic insulin aspart (BIAsp 30) versus basal-bolus therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2018;9:1–11.

47. Raccah D, Huet D, Dib A, et al. Review of basal-plus insulin regimen options for simpler insulin intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2017;34:1193–1204 .
48. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:30–37.
49. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016;51:417–428.
50. Anyanwagu U, Mamza J, Gordon J, Donnelly R, Idris I. Premixed vs basal-bolus insulin regimen in type 2 diabetes: comparison of clinical outcomes from randomized controlled trials and real-world data. *DiabetMed* 2017;34:1728–1736.
51. Aronson R, Reznik Y, Conget I, et al.; OpT2- mise Study Group. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:500–507.

AŽURIRANE SMJERNICE ZA LIJEČENJE HIPERGLIKEMIJE U DIJABETESU TIPA 2

1. NOVE PREPORUKE NA OSNOVU STUDIJA KARDIOVASKULARNIH ISHODA	227
Literatura	236

1. NOVE PREPORUKE NA OSNOVU STUDIJA KARDIOVASKULARNIH ISHODA

Snježana Popović-Pejičić, Valentina Soldat-Stanković

Na osnovu rezultata velikih studija kardiovaskularnih ishoda (CVOT), ažurirane su preporuke ADA/EASD za liječenje hiperglikemije u DMT2 iz 2018. godine. Ovo kratko ažuriranje preporuka za liječenje hiperglikemije u DMT2 je provedeno na osnovu novih dokaza i treba ga posmatrati zajedno sa konsenzusom izvještaja iz 2018. godine.^{1,2}

Ažurirane preporuke sadrže važne promjene u odnosu na prethodne preporuke iz 2018. godine, koje uključuju sljedeće:

- Kod osoba sa DMT2 i potvrđenom ASCVD, kojima su najveća prijetnja veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (MACE), terapija sa GLP1-RA ima najveći benefit.
- SGLT2i se preporučuju osobama sa DMT2 i CKD, za prevenciju progresije CKD i hHF, MACE i kardiovaskularne smrtnosti.
- Pacijenti sa ulkusom stopala ili sa visokim rizikom amputacije, mogu se liječiti SGLT2i samo nakon pažljive procjene rizika i benefita uz edukaciju o njezi stopala i prevenciji amputacija.^{1,2}

Promjene u smjernicama se nalaze i u dijelu diskusije vezane za dostupnost analognih insulina i multiplih pristupa insulinskoj terapiji u cilju sigurnosti pacijenata i izbjegavanja ketoacidoze, kao i značajnih hipo i hiperglikemija.

Dodani su novi dokazi i preporuke vezane za početnu terapiju DMT2, kombinacijom metformin/vildagliptin, na osnovu dokaza iz studije VERIFY.

Odobrenje semaglutida od FDA, obuhvaćeno je u diskusiji o kombinovanim terapijama.²

Ključne preporuke konsenzusa su:

1. Potrebno je razmotriti odluku o liječenju osoba sa visokim KV rizikom sa GLP-1RA ili SGLT2i, nezavisno od početnog HbA1c ili individualnog ciljnog HbA1c, u cilju smanjenja glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE); hospitalizacije zbog srčane insuficijencije (hHF), kardiovaskularne smrti ili progresije hronične bolesti bubrega (CKD).²
2. GLP-1 RA se takođe mogu uzeti u obzir kod osoba sa DMT2 bez utvrđenih kardiovaskularnih bolesti (CVD) ali sa prisutnim specifičnim pokazateljima visokog kardiovaskularnog rizika.²
3. SGLT2i se preporučuju osobama sa DMT2 i HF, posebno onima sa srčanom insuficijencijom sa smanjenom ejekcionom frakcijom (hHF), radi smanjenja smrtnosti od hHF, MACE i CVD, kao i kod pacijenata sa DMT2 sa CKD (procijenjena eGFR od 30 do 60 ml/min/[1,73 m]² ili odnos albumina i kreatinina u urinu (ACR) > 30 mg/g, a naročito > 300 mg/g) kako bi se spriječilo napredovanje CKD, hHF, MACE i kardiovaskularna smrt.²

Rezultati sljedećih istraživanja su pružili nove dokaze i doveli do ažuriranja smjernica iz 2018. godine:

1. Istraživanje kardiovaskularnih događaja sa jednosedmičnim inkretinom dulaglutidom (The Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes - REWIND) uključivalo je veći udio osoba sa DMT2 sa visokim kardiovaskularnim rizikom, ali bez prethodno utvrđenih kardiovaskularnih bolesti (68,5%) i sa dužim praćenjem (prosječno 5,4 godine) u odnosu na prethodne CVOT.³ Ishod primarnog velikog neželjenog kardiovaskularnog događaja (MACE), dogodio se u 2,7 na 100 pacijent-godina sa odnosom rizika (HR) od 0,88 (95% CI 0,79, 0,99) u korist dulaglutida.

U REWIND studiji, prethodna CVD je definisana kao istorija infarkta miokarda, ishemski moždani udar, nestabilna angina sa promjenama na elektrokardiogramu (EKG), ishemija miokarda na imidžingu ili stres testu, ili koronarna, karotidna ili periferna revaskularizacija. Prethodno je bilo preporučeno da je utvrđena CVD obavezujuća indikacija za liječenje GLP-1 RA ili SGLT2i. REWIND ispitivanje nije imalo donju granicu za HbA1c za podobnost i pokazalo je ekvivalentnu efikasnost za smanjenje MACE iznad i ispod srednje vrijednosti HbA1c od 7,2% (55 mmol/mol).³

U ažuriranim smjernicama je predlaženo da se za smanjenje rizika od MACE liječenje GLP-1 RA može razmatrati i kod osoba sa DMT2 bez utvrđene CVD, ali sa indikatorima visokog KV rizika, posebno kod pacijenata sa 55 godina i starijih sa koronarnom stenozom ili stenozom arterija donjih ekstremiteta za > 50%, sa hipertrofijom lijeve komore, procijenjenom eGFR manjom od 60 ml/min/1,73 m² ili albuminurijom. Nivo dokaza koji podržavaju upotrebu GLP-1 RA za primarnu prevenciju do danas je najjači za dulaglutid, ali nedostaje za druge agoniste GLP-1 receptora.

2. Ispitivanje „Efekat dapagliflozina na kardiovaskularne događaje“ (Thrombolysis in Myocardial Infarction 58-DECLARE-TIMI 58) uporedio je dapagliflozin, SGLT2i, sa placebom, a takođe je obuhvatio veći udio učesnika sa DMT2 bez prethodno utvrđene CVD, ali sa višestrukim KV faktorima rizika (59,4%) i sa dužim praćenjem (prosječno 4,2 godine) od ostalih ispitivanja SGLT2i.⁴

Dapagliflozin je pokazao kardiovaskularnu sigurnost, ali ne i korist za MACE (HR 0,93; 95% CI 0,84, 1,03). Dapagliflozin je imao koristi za koprimary završnu tačku efikasnosti KV smrti ili hospitalizaciju zbog srčane insuficijencije (HRV) sa 0,83 HR (95% CI 0,73, 0,95), kao i za krajnje tačke vezane za renalne efekte.

Meta analiza CVOT-a koji su uključivali SGLT2i upućuje na smanjenje progresije srčane insuficijencije (hHF) i hronične bolesti bubrega (CKD) u podgrupama visokog i nižeg rizika od CVD, bez uticaja na MACE u odsustvu utvrđene aterosklerotične kardiovaskularne bolesti.⁵

3. Analiza dvije studije CVOT-a koje su uključivale SGLT2i, DECLARE – TIMI 58 i Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) program, pokazuju da su koristi SGLT2i za hHF, MACE i KV smrt najveće za osobe sa već postojećom srčanom insuficijencijom sa smanjenom ejekcionom frakcijom (HFrEF) u poređenju sa onima bez HFrEF. Važno je napomenuti da je hHF bio sekundarni ishod, relativno mali broj pacijenata imao je HF na početku, a podaci o ejekcionaloj frakciji (EF) bili su dostupni samo za dio pacijenata.^{6,7}

U DECLARE-TIMI 58, osobe sa HF, ali bez smanjenja EF, kao i one bez HF, nisu imale koristi od liječenja dapagliflozinom, kako bi smanjile ishod MACE i KV smrti. Benefit za hHF je najjači za one koji su u početku imali EF 30%, jak za one sa EF 45%, a marginalan za one sa EF 45% ili one bez HF.

4. Ispitivanje „The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA- HF)“ bilo je prvo ispitivanje ishoda srčane insuficijencije pri primjeni lijekova za liječenje dijabetesa.⁸

Regrutovanje je obuhvatilo pacijente sa i bez DMT2 sa srčanom insuficijencijom i EF 40% i pokazalo je korist u smanjenju primarne kompozitne krajnje tačke KV smrti, hHF i hitnih pregleda zbog HF, kao i za HF i mortalitet (KV mortalitet i ukupan mortalitet).

Na osnovu navedenih studija predloženo je da se SGLT2i preporučuju osobama sa DMT2 i HF, posebno onima sa HFrEF, kako bi se smanjila smrt od hHF, MACE i CV.

Međutim, izgleda da koristi od ishoda primijećene u CVOT studijama nisu ograničene na pacijente sa povиšenim HbA1c. Imajući to u vidu, DAPA-HF regrutovalo je pacijente sa HFrEF sa i bez dijabetesa.⁸

Korist od smanjenja stope smrtnosti i HF događaja sa dapagliflozinom bila je značajna u obje podgrupe, što sugerise da su efekti dapagliflozina na ove krajnje tačke nezavisni od HbA1c.⁸

Na osnovu ovog istraživanja preporučeno je da se kod odgovarajućih visokorizičnih osoba sa utvrđenim DMT2 odluka o liječenju GLP-1 RA ili SGLT2i radi smanjenja MACE, hHF, kardiovaskularne smrti ili progresije CKD treba razmotriti nezavisno od početne vrijednosti HbA1c ili individualnog cilja HbA1c.⁹

5. Ispitivanje „The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluatione „(CREDENCE) koje je uključivalo SGLT2 inhibitor, kanagliflozin, bilo je prvo ispitivanje bubrežnog ishoda lijeka za dijabetes kod osoba u završnoj fazi bubrežne bolesti (dijaliza, transplantacija ili trajna eGFR od, 15 ml/min – 1 [1,73 m] –2), udvostručavanju nivoa kreatinina u serumu ili mortalitetu zbog bubrežnih ili kardiovaskularnih uzroka.¹⁰

U ispitivanju su regrutovani pacijenti sa DMT2 i CKD na maksimalno tolerisanoj dozi ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora sa odnosom albumina i kreatinina u urinu (UACR) od 300-5000 mg/g i eGFR od 30 do 90 ml/min – 1 [1,73 m] – 2. Ovo ispitivanje pokazalo je jasnu korist kanagliflozina (100 mg) na višestruke bubrežne krajnje tačke, uključujući napredovanje do završne faze bolesti bubrega i na kardiovaskularni mortalitet, MACE i hHF. U nastavku, rezultati CREDENCE studije pokazali su da su blagodati kanagliflozina u

pogledu smanjenja MACE, hHF, kardiovaskularnog mortaliteta i bubrežnih krajnjih tačaka slične, bez obzira na početni kardiovaskularni status ili stepen CKD.

Na osnovu dokaza, preporučeno je da se SGLT2i koriste za sprečavanje mortaliteta od hHF, MACE i CV i progresije CKD kod osoba sa DMT2 sa CKD.

Prednosti su jasne za one sa UACR >300 mg /g i eGFR 30–90 ml/min / 1 [1,73 m] –2 i manje dobro utvrđene za manje stepene CKD na osnovu sekundarnih analiza krajnjih tačaka CVOT-a. U programu CANVAS postojala je zabrinutost zbog povećanog rizika od amputacije na terapiji kanagliflozinom u poređenju sa placebom.⁷

U CREDENCE studiji, iako je rizik od amputacije bio sveukupno veći nego u drugim ispitivanjima inhibitora SGLT2, nije primijećen značajan porast rizika kod upotrebe kanagliflozina u dozi od 100 mg naspram placeba (HR 1,11; 95% CI 0,79; 1,56).¹⁰

Na osnovu dokaza, preporučeno je da se pacijenti sa ulkusom stopala ili sa visokim rizikom za amputaciju liječe sa SGLT2i samo nakon pažljivog zajedničkog donošenja odluka o rizicima i koristima, uz sveobuhvatnu edukaciju o njezi stopala i prevenciju amputacija.

Na osnovu do sada objavljenih studija, za pacijente sa DMT2 i utvrđenim ASCVD (poput onih sa prethodnim infarktom miokarda, ishemiskim moždanim udarom, nestabilnom anginom sa EKG promjenama, ishemijom miokarda na imidžingu ili stres testu, ili kod onih sa revaskularizacijom koronarnih, karotidnih ili perifernih arterija) gde je MACE najveća prijetnja, nivo dokaza o koristi za MACE najveći za GLP-1 RA.

6. U „The Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6“ (PIONEER 6) studiji koja je ispitivala kardiovaskularnu bezbjednost oralnog semaglutida, GLP-1 RA, učestvovalasu 3.183 pacijenta sa DMT2, praćenje je trajalo prosječno samo 16 meseci, ali je adekvatno prikazana kardiovaskularna sigurnost (HR 0,79; 95% IZ 0,57, 1,11) i data snažna poruka za smanjenje stope KV smrtnosti (HR 0,49; 95 % CI 0,27, 0,92).¹² Ova formulacija semaglutida odobrena je za stavljanje u promet u SAD i uskoro se očekuje ista odluka u Evropskoj uniji.

Za pacijente sa ili bez utvrđenog ASCVD-a, ali sa HFrEF ili CKD (eGFR 30 do 60 mL/min – 1 [1,73 m] –2 ili UACR> 30 mg/g, posebno UACR> 300 mg /g), nivo dokaza o koristi je najveći za SGLT2i.

Za pacijente sa DMT2 sa niskim kardiovaskularnim rizikom i bez HOBP, nije bilo studija koje bi ispitale kardiovaskularnu ili bubrežnu korist GLP-1 RA ili SGLT2i. Stavljanje fokusa na faktore i preferencije specifične za pacijenta, obilježavanje proizvoda, meta analize i primarni izveštaji o istraživanju, trebalo bi da podstaknu individualizovano kliničko odlučivanje u pogledu propisivanja određenih lijekova u klasi. Za mnoge pacijente liječenje GLP-1 RA ili SGLT2i u nekim zdravstvenim ustanovama podrazumijeva znatne direktne troškove, a uticaj na njihovu ukupnu dobrobit treba uzeti u obzir pri odlučivanju o terapiji.

7. U studiji "The Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes" (CAROLLINA) randomizovane su odrasle osobe sa visokim kardiovaskularnim rizikom koje su primale DPP-4 inhibitor linagliptin ili glimepirid (preparat sulfonilure) za procjenu primarnog MACE. Nije dokazana razlika između grupa u primarnoj krajnjoj tački (HR 0,98; 95% CI 0,84, 1,14). Na kraju ispitivanja u grupi koja je primala linagliptin u poređenju sa grupom koja je primala glimepirid, pacijenti su izgubili 1,5 kg, nije bilo razlike u HbA1c, ali je bila značajna korist u pogledu smanjenja hipoglikemije, mada su ozbiljni hipoglikemijski događaji bili rijetki sa glimepiridom (0,45/100 pacijent-godina).¹⁵

8. Uparen sa drugim CVOT, koji su ispitivali inhibitore DPP-4, uključujući „Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin“ (CARMELINA) studiju, koja je pokazala KV sigurnost linagliptina, ovo je ohrabrujući signal o sigurnosti za glimepirid, jeftin i efikasan preparat sulfonilure. Nejasno je da li se ovi nalazi odnose i na druge sulfonilure.¹⁶

9. U prethodnom konsenzusu 2018. godine je navedeno da postoje ograničeni dokazi za početnu kombinovanu terapiju, ali ispitivanje "Vildagliptin Efficacy in Combination with Metformin for Early Treatment of Type 2 Diabetes" (VERIFY) je pružilo dodatne informacije.

Inicijalna kombinacija DPP-4 inhibitora vildagliptina sa metforminom je dovela do niže stope sekundarnog neuspjeha glikoregulacije na HbA1c 7% (53 mmol/mol) u odnosu na liječenje samo metforminom ili dodavanjem vildagliptina kod započetog liječenja metforminom.¹⁷

U novom konsenzusu je predlaženo zajedničko donošenje odluka o početnoj kombinovanoj terapiji kod osoba sa novootkrivenim DMT2.

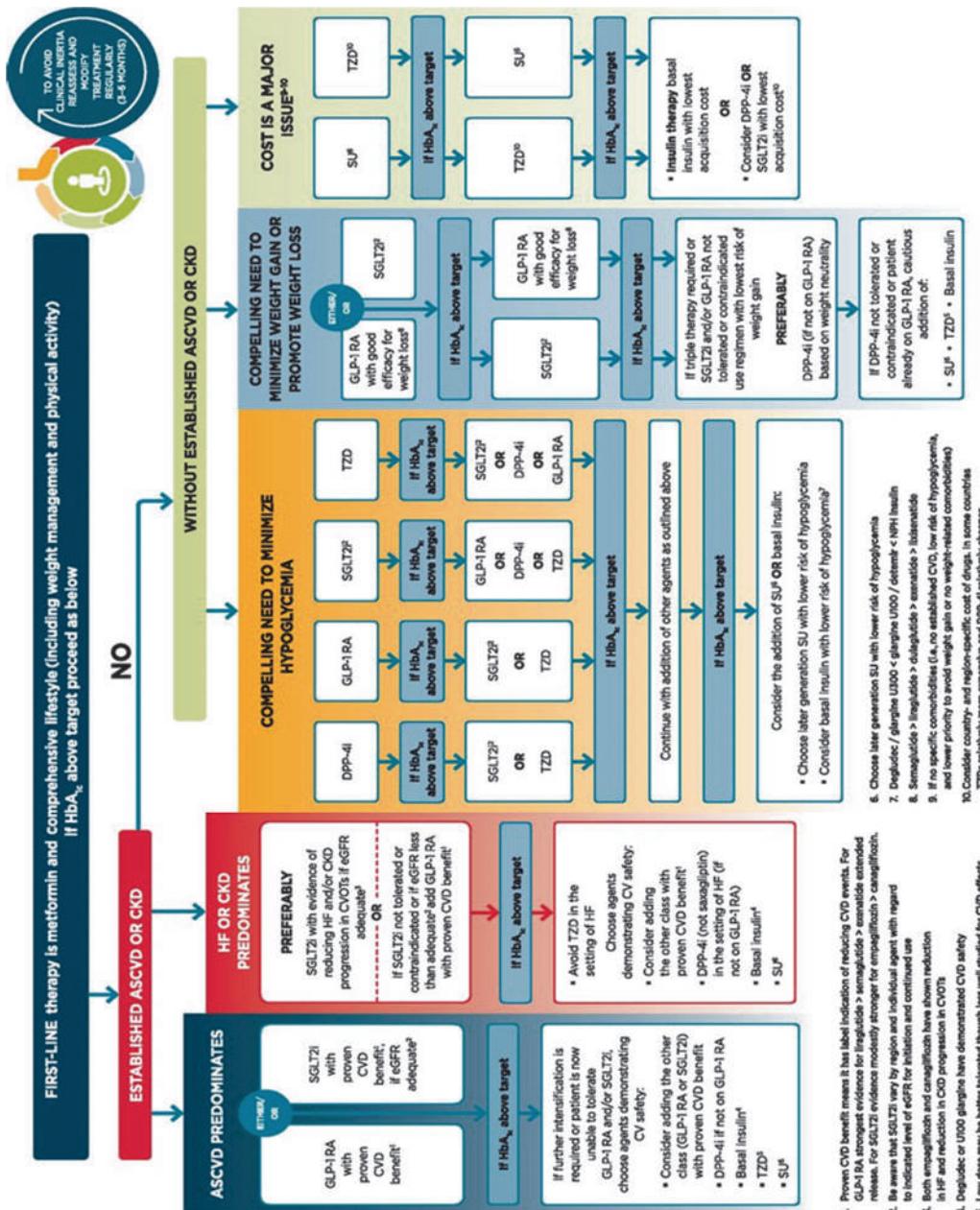
Postoji nekoliko glavnih pitanja u vezi sa optimalnom primjenom novih lijekova za dijabetes. Jedno očigledno pitanje koje proizlazi iz nedavnih rezultata ispitivanja je da li kombinovana upotreba GLP-1 RA i SGLT2i pruža dodatnu korist u prevenciji MACE, CV smrti, hHF i progresije CKD.

Tri ispitivanja su pokazala efikasnost ove kombinacije u smanjenju HbA1c, ali nijedno ne ukazuje na uticaj kombinacije ova dva lijeka na kardiorenalne krajnje tačke.¹⁸⁻²⁰

Drugo pitanje koje se nameće iz nedavnih sekundarnih analiza studija SGLT2i je da li postoje podskupine pacijenata koji imaju nesrazmjernu ili vrlo malu korist od liječenja novijim lijekovima za dijabetes.

Novi dokazi da SGLT2i mogu biti naročito korisni u sprečavanju neželjenih ishoda kod pacijenata sa dijabetesom sa HFrEF povećavaju mogućnost ciljane upotrebe ovih lijekova.

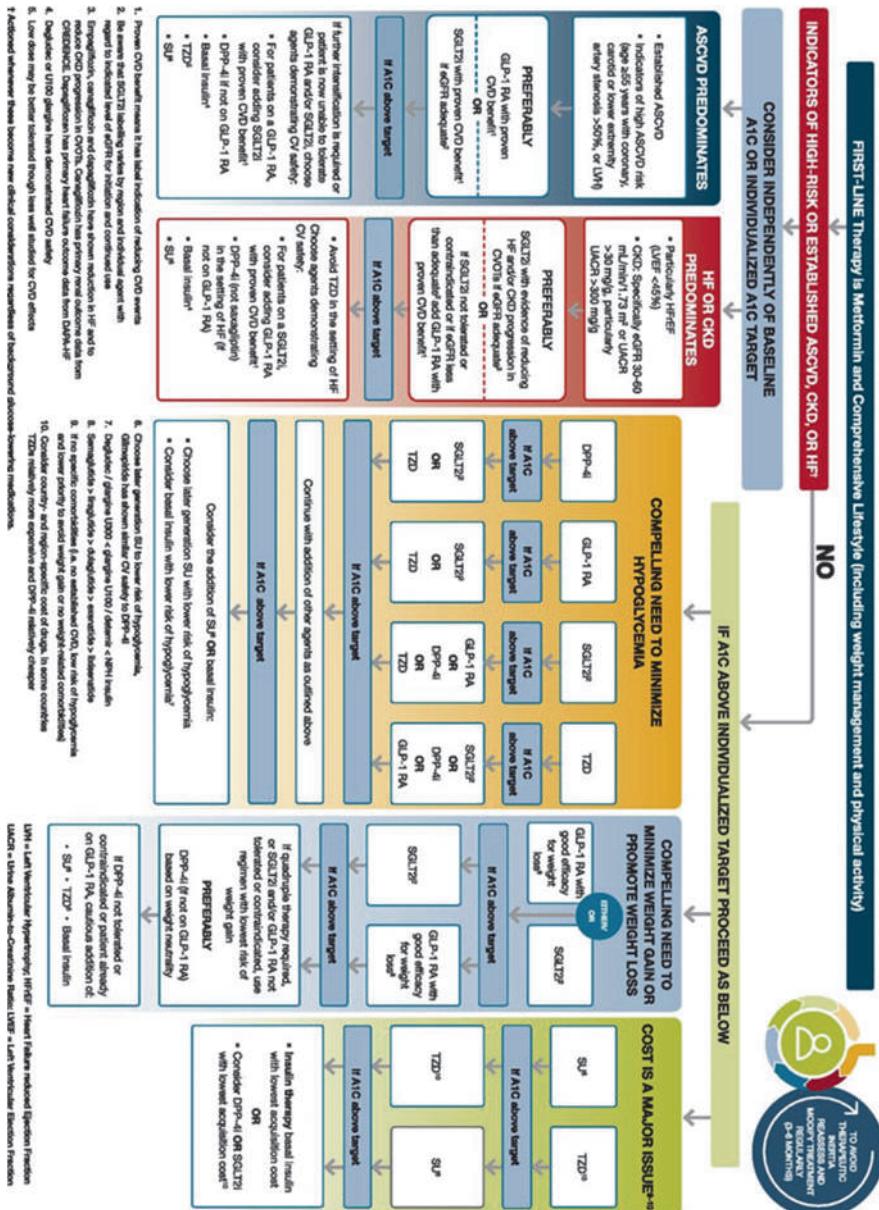
Mehanizam dejstva kojim GLP-1RA i SGLT2i ostvaruju kardiorenalnu korist kod dijabetesa nisu u potpunosti rasvijetljeni. Stoga su potrebna dalja istraživanja u ovoj oblasti.



Slika 4-8. Lijekovi za smanjenje glukoze kod dijabetesa tipa 2: cjelokupni pristup

Izvor: Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S90–S102

Sada se sugeriše da bi ova terapija trebalo da bude razmotrena kod pacijenata kod kojih predominira ASCVD, HF ili CKD nezavisno od početnog HbA1c ili individualizovanog ciljnog HbA1c.



Slika 4-9. Lijekovi za smanjenje glukoze kod dijabetesa tipa 2: cjelokupni pristup

Izvor: Diabetes Care 2020 Jan; 43(Supplement 1): S98-S110.)

LITERATURA

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701.
2. John B. Buse, Deborah J. Wexler, Apostolos Tsapas, Peter Rossing, Geltrude Mingrone, Chantal Mathieu, David A. D'Alessio and Melanie J. Davies. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care* 2020 Feb; 43(2):487-493.
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394: 121–130.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
5. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022–2031.
6. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2528–2536.
7. Figtree GA, Radholm K, Barrett TD, et al. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2591–2593.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 21 November 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
9. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018;138:1904–1907 492 2019 Update to ADA-EASD Consensus Report, 2018 *Diabetes Care* Volume 43, February 2020.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
11. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompast S, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. *Circulation* 2019;140:739–750.

12. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841–851.
13. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2576–2580.
14. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776–785.
15. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al.; CAROLINA Investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 19 September 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2019.13772.
16. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69–79.
17. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019;394:1519–1529.
18. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:356–367.
19. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:370–381.
20. Frías JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004–1016.

PETO POGLAVLJE

**TERAPIJA DISLIPIDEMIJE U DIJABETESU
TIPA 2**

1. ZNAČAJ I MEHANIZAM NASTANKA DISLIPIDEMIJE U DIJABETESU	
TIPA 2	241
2. CILJNE VRIJEDNOSTI I TERAPIJA DISLIPIDEMIJE - NOVE	
PREPORUKE.....	245
Literatura	254

1. ZNAČAJ I MEHANIZAM NASTANKA DISLIPIDE MIJE U DIJABETESU TIPO 2

Snježana Popović-Pejičić

DMT2 je često udružen sa lipidskim poremećajima, posebno kada je bolest loše regulisana. Velika udruženost dislipidemija i DMT2 je djelimično posljedica zajedničkih patofizioloških mehanizama, prvenstveno insulinske rezistencije, koja ima višestruki efekat i na metabolizam lipida. Rezultati velikih epidemioloških i kliničkih studija su pokazali da je sa preventivnog aspekta DMT2 ekvivalent KVB te da pacijente sa dijabetesom treba liječiti kao osobe bez dijabetesa, koje su već imale kardiovaskularni događaj i primjeniti mjere sekundarne prevencije.¹

Za DMT2 karakteristično je ne samo povećanje pojedinih lipoproteinskih frakcija, nego i promjene u njihovoј strukturi. Najčešće se ispoljava povišenim vrijednostima triglicerida (TG), umjereno povišenim nivoom ukupnog i LDL holesterola (LDL-C) i sniženim nivoom HDL holesterola (HDL-C).

U proteklih 15 godina brojne kliničke studije su jasno pokazale korist smanjenja nivoa LDL-C u primarnoj i sekundarnoj prevenciji KVB, primjenom statina.²

Međutim, sve studije su pokazale da redukcija KV rizika primjenom statina nije apsolutna i da jedan značajan procenat pacijenata i dalje ostaje u visokom rezidualnom riziku za aterosklerozu, što je navelo na sumnju da poremećaj nivoa LDL-C nije osnovni poremećaj u dijabetesu.

Dijabetesna aterogena dislipidemija uključuje važne poremećaje kao: povišenje nivoa TG, sniženje nivoa HDL-C i promjene veličine i strukture LDL čestica, uz dominantno prisustvo malih, gustih LDL čestica, koje lako oksidišu i olakšano se preuzimaju od strane makrofaga u arterijskom zidu, čime se aterosklerotski proces ubrzava i pored primjene statina. Mogući razlog prisustva visokog rezidualnog KV rizika i pored smanjenja LDL-C leži u ovoj činjenici.³

Ispitivanja su pokazala da bi najbolji marker prisustva malih, gustih LDL čestica mogli biti istovremeno prisutan povišen nivo TG i snižen nivo HDL-C, što

ukazuje da bi u pokušaju dalje redukcije rezidualnog KV rizika trebalo da se terapijski utiče ne samo na LDL-C, već i Tg i HDL-C.⁴

U studiji Accord (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ispitana je dodatna efekta kombinovane primjene statina i fibrata na prevenciju KV događaja kod pacijenata sa dijabetesom i visokim KV rizikom, koji su imali dobro regulisanu glikemiju i umjereno povišen LDL-C.

Rezultati su pokazali da nije bilo razlike u prevenciji KV događaja između pacijenata koji su primali statin i fibrat u odnosu na pacijente koji su primali samo statin. U obje grupe je postignuta ciljna vrijednost LDL-C ($< 2 \text{ mmol/L}$), ali je grupa koja je primala fibrat imala i dodatno značajno niže vrijednosti TG i viši nivo HDL-C.⁵

Subanaliza studije je pokazala da su značajno smanjenje KV događaja imali jedino pacijenti koji su na početku imali aterogenu dislipidemiju: povišeni TG $> 2,3$ uz snižen HDL-C $< 0,9 \text{ mmol/L}$. U ovoj grupi je korisno primjenjivati kombinovanu terapiju statin+fibrat.⁶

Metaanalizom brojnih studija pokazano je da postoji direktna korelacija nivoa LDL-C i apsolutnog rizika za KV događaje. Studije su pokazale da je vrlo visok nivo LDL-C ($> 5 \text{ mmol/L}$) povezan sa povećanim KV rizikom, ali je ateroskleroza bila prisutna i kod osoba sa relativno normalnim vrijednostima LDL-C (2,3-3,4 mmol/L). Osobe sa najvišim nivoom LDL-C su činile tek oko 20% osoba sa KVB, što pokazuje da 80% KVB neće biti prevenirano ako se fokus usmjeri na ove pacijente.⁷

Pokazano je da je umjereno sniženje LDL-C nedovoljno što sugerise potrebu za postizanje značajno nižih nivoa LDL-C primjenom statina.⁸

U daljim istraživanjima je ustanovljeno je da je nivo LDL-C pri kome više nema KV događaja oko 1,4 mmol/L u primarnoj prevenciji, odnosno 0,8 mmol/L u sekundarnoj prevenciji.⁸

Ovi nalazi upućuju da postizanje izuzetno niskih vrijednosti LDL-C može značajno prevenirati KV događaje, čak nezavisno od drugih KV faktora rizika.

I pored toga, u protekloj deceniji vodići i preporuke nisu uvrstili ovako niske vrijednosti LDL-C u ciljne vrijednosti. U svim vodičima za dijabetes bilo je preporučeno sniženje LDL-C $< 2,6 \text{ mmol/L}$, a ukoliko postoji i KVB onda je ciljni LDL-C $< 1,8 \text{ mmol/L}$.

Veliku novost u određivanju ciljnih vrijednosti lipidnih parametara donio je krajem 2013. godine Američki koledž kardiologa i Američko udruženje za srce, gdje se više ne određuju specifične ciljne vrijednosti LDL-C, već se identifikuju četiri grupe pacijenata kod kojih postoji korist primjene statina, a s ciljem redukcije početnog nivoa LDL-C za najmanje 50%. Ovo se može postići visokointenzivnom terapijom statinima ili za 30-50% primjenom umjereno intenzivne tarapije statinima.⁹

Slično, prema preporukama Američkog udruženja za dijabetes liječenje dislipidemije u dijabetesu treba započeti čak i kod pacijenata mlađih od 40 godina ukoliko imaju neki od KVB faktora rizika (LDL-C veći od 2,6 mmol/L, pušenje, hipertenzija, gojaznost) primjenom umjereno intenzivne terapije statinima, a ukoliko već imaju manifestnu KVB, visokointenzivnom terapijom statinima, s ciljem redukcije početnog LDL-C za 30-50 %.

Umjereno do visoko intenzivna primjena statina preporučuje se i za sve osobe sa dijabetesom od 40-75. godina, bez obzira na druge faktore rizika. Kod pacijenata sa dijabetesom i akutnim koronarnim sindromom terapiju treba započeti čak ako je LDL-C >1,3mmol/L.¹⁰

Dominantno u poremećaju lipida u dijabetesu nije povećanje LDL-C, već u postojanju LDL čestica izmijenjene stukture, koje su manje i gušće, zbog izmijenjenog odnosa slobodnih masnih kiselina, TG i estara holesterola izuzetno aterogeni.¹⁵

Takođe postoji značajan porast i TG i drugih TG bogatih lipoproteina (hilomikroni, IDL, VLDL), koji su generator pojačane proizvodnje LDL čestica i sniženja HDL-C.^{4,11}

Stoga raste nivo malih gustih LDL čestica te samo mjenjenje koncentracije holesterola u njima ne mora odražavati stepen aterogenosti.⁴

Smatra se da cirkulišući LDL-C ne učestvuju direktno u procesu ateroskleroze, već je neophodna njihova prethodna strukturalna modulacija. Oni potom preko apolipoproteinina (Apo B) bivaju prepoznati od "receptora čitača" na makrofagama u zidu krvnog suda i tek tada se deponuju i započinje proces ateroskleroze.¹²

Svaka LDL čestica sadrži samo jedan ApoB, pa bi određivanje ApoB bio bolji pokazatelj aterogenosti nego LDL-C.¹³

Mjereći samo nivo LDL-C zanemaruje se i dodatni nivo holesterola raspoređen po ostalim TG bogatim partikulama (hilomikroni, IDL, VLDL) koje su posebno izražene u dijabetesu. Zbog toga se savjetuje da se bar kod osoba sa dijabetesom, kao sekundarni cilj terapije uvrsti određivanje nivoa non-HDL kao bolju mjeru aterogenosti u dijabetesu.¹⁴ Non-HDL predstavlja razliku između ukupnog i HDL-h. Prema novim preporukama treba imati u vidu i značaj određivanja nivoa non-HDL-C i ApoB kao potencijalno boljih pokazatelja visokog KV rizika u ovih pacijenata.

Evropsko udruženje kardiologa (ESC) i Evropsko udruženje za aterosklerozu (EAS), izdali su 2019. godine smjernice za menadžment dislipidemije sa novim preporukama i revidiranim konceptima.¹⁵

2. CILJNE VRIJEDNOSTI I TERAPIJA DISLIPIDEMIJE - NOVE PREPORUKE

Tabela 5-1. Nove preporuke za liječenje dislipidemije

Kod pacijenata sa DMT2 sa vrlo visokim rizikom preporučuje se smanjenje LDL-C za > 50% od početne vrijednosti i cilj LDL-C od <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).

Kod pacijenata sa DMT2 sa visokim rizikom preporučuje se smanjenje LDL-C za > 50% od početne vrijednosti i cilj LDL-h od <1,8 mmol/L (<70 mg/dL).

Statini se preporučuju pacijentima sa DMT1 koji su u visokom ili vrlo visokom riziku.

Intenziviranje terapije statinima treba razmotriti prije uvođenja kombinovane terapije.

Ako se cilj ne postigne, treba razmotriti kombinaciju statina sa ezetimibom.

Terapija statinima se ne preporučuje kod pacijenata sa dijabetesom u reproduktivnom periodu koji razmišljaju o trudnoći ili ne koriste odgovarajuću kontracepciju.¹⁵

Terapija dislipidemije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (ACS)

Za pacijente koji imaju ACS, a čiji nivo LDL-C nije u ciljnim vrijednostima, pored toga što su već uzeli maksimalno tolerisanu dozu statina i ezetimiba, treba razmotriti dodavanje inhibitora PCSK9 rano nakon događaja.

Ako je moguće dodavanje inhibitora PCSK9 treba provesti tokom hospitalizacije zbog ACS .¹⁵

Tabela 5-2. Promjene u preporukama za liječenje dislipidemije 2019. god.

2016	2019
Analize lipida za procjenu rizika od KVB	Analize lipida za procjenu rizika od KVB
ApoB treba smatrati alternativnim markerom rizika kad god je dostupan, posebno kod osoba s visokim TG.	Analiza ApoB preporučuje se za procjenu rizika, posebno kod osoba s visokim TG i DM, gojaznošću ili metaboličkim sindromom ili vrlo niskim LDL-C Ako se koristiti kao alternativa LDL-C, kao primarno mjerjenje za probir, dijagnozu i upravljanje. Može biti poželjniji od non-HDL-C kod ljudi s visokim TG, DM, gojaznošću ili vrlo niskim LDL-C. ¹⁵
Farmakološko snižavanje LDL-C	Farmakološko snižavanje LDL-C
Ako se ne postigne ciljni LDL-C, preporučuje se kombinacija statina sa holesterolom Treba uzeti u obzir inhibitor apsorpcije.	Ako ciljevi nisu postignuti maksimalno tolerisanom dozom statina, preporučuje se kombinacija sa ezetimibom.
U bolesnika s vrlo visokim rizikom, sa uporno visokim LDL-C, uprkos liječenju maksimalno tolerisanom dozom statina, u kombinaciji s ezetimibom ili kod pacijenata sa netolerancijom na statine, može se razmotriti inhibitor PCSK9.	Za sekundarnu prevenciju, pacijentima s vrlo visokim rizikom koji ne postižu cilj maksimalnom tolerisanom dozom statina i ezetimiba, preporučuju se kombinacije sa PCSK9 inhibitorom. ¹⁵
Liječenje hipertrigliceridemije lijekovima	Liječenje hipertrigliceridemije lijekovima
Liječenje statinima može se smatrati prvim lijekom izbora za smanjenje rizika od KVB kod visokorizičnih osoba s hipertrigliceridemijom.	Liječenje statinima preporučuje se kao prvi izbor za smanjenje rizika od KVB kod visokorizičnih osoba s hipertrigliceridemijom [TG > 2,3 mmol/L (200 mg/dL)]. ¹⁵
Liječenje dislipidemije kod osoba sa ACS	Liječenje dislipidemije kod osoba sa ACS
Ako se LDL-C cilj ne postigne uz najviše toleriranu dozu statina i/ili ezetimiba, PCSK9 inhibitori mogu se uzeti u obzir povrh terapija za snižavanje lipida; ili samostalno ili u kombinaciji sa ezetimibom u pacijenata sa intolerancijom na statine ili kod kojih je statin kontraindikovan.	Ako se ciljni LDL-C ne postigne nakon 4 - 6 sedmica, uprkos maksimalno tolerisanoj statinskoj terapiji i ezetimibu, preporučuje se dodavanje inhibitora PCSK9. ¹⁵
Liječenje dislipidemija kod starijih osoba	Liječenje dislipidemija kod starijih osoba
Budući da starije osobe često imaju komorbiditete i izmijenjenu farmakokineticu, lijekove za snižavanje lipida treba započeti s nižom dozom, a zatim ih titrirati s oprezom da bi se postigli ciljni nivoi lipida koji su isti kao kod mlađih osoba.	Preporučuje se statin započeti u malim dozama ako postoji značajno oštećenje bubrega i/ili postoji mogućnost za interakciju s lijekovima, a zatim se titriira prema gore, kako bi se postigli ciljevi liječenja LDL-C. ¹⁵

Tabela 5-3. Preporuke za analizu lipida u procjeni rizika kardiovaskularnih bolesti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Trigliceridi (TG) će se koristiti za procjenu ukupnog KV rizika pomoću SCORE sistema.	I	C
Preporučuje se analiza HDL-C za dalju selekciju procjene rizika pomoću mrežnog SCORE sistema.	I	C
Analiza LDL-C preporučuje se kao primarna metoda analize lipida za probir, dijagnozu i upravljanje.	I	C
Analiza TG preporučuje se kao dio rutinskog postupka analize lipida.	I	C
Procjena non-HDL-C preporučuje se za procjenu rizika, posebno kod ljudi s visokim nivoom TG, DM, gojaznošću ili sa vrlo niskim nivoom LDL-C.	I	C
Analiza ApoB preporučuje se za procjenu rizika, posebno kod ljudi s visokim nivoom TG, DM, gojaznosti, metaboličkim sindromom ili vrlo niskim nivoom LDL-C. Može se koristiti kao alternativa LDL-h, ako je dostupan, kao primarno mjerjenje za probir, dijagnozu i liječenje, a može biti i bolji od non-HDL-C kod ljudi s visokim nivoom TG, DM, gojaznošću ili vrlo niskim nivoom LDL-C.	I	C
Mjerenje Lp (a) treba razmotriti najmanje jednom u životu svake odrasle osobe kako bi se identifikovali oni sa vrlo visokim naslijednim nivoom Lp (a)> 180 mg/dL (> 430 nmol/L) koji mogu imati u toku života rizik od ASCVD ekvivalentno povezanom riziku sa heterozigotnom porodičnom hiperolesterolemijom.	IIa	C
Lp (a) treba uzeti u obzir kod odabralih pacijenata s porodičnom anamnezom preuranjenih KVB te radi reklasifikacije kod ljudi koji su na granici između umjerenog i visokog rizika. ¹⁵	IIa	C

Tabela 5-4. Preporuke za postizanje ciljnog LDL-C tokom liječenja

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
U sekundarnoj prevenciji za pacijente s vrlo visokim rizikom preporučuje se smanjenje LDL-C>>50% od početne vrijednosti i cilj L-C: <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). ^{16,19,22-23}	I	A
U primarnoj prevenciji za osobe s vrlo visokim rizikom, ali bez familijarne hiperolesterolemije (FH), preporučuje se smanjenje LDL-C>> 50% od početne i LDL-C ciljevi od <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). ^{18,20}	I	C
Za pacijente s ASCVD koji dožive drugi vaskularni događaj u roku od dvije godine (ne nužno istog tipa kao i prvi događaj) sa maksimalno tolerišućom terapijom statinima koja ima cilj LDL-C od <1,0 mmol/L (<40 mg /dL) može se uzeti u obzir. ^{22,23}	IIb	B
Kod osoba s visokim rizikom, smanjenje LDL-C>> 50% od početne vrijednosti i LDL-C cilj <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) se preporučuju. ¹⁷⁻¹⁹	I	A

Kod osoba s umjerenim rizikom treba uzeti u obzir cilj LDL-C<2,6 mmol/L (<100 mg/dL). ^{18,19}	IIa	A
Kod osoba s malim rizikom može se uzeti u obzir cilj LDL-C <3,0 mmol/L (<116 mg/dL). ²⁰	IIb	A

Tabela 5-5. Ciljevi liječenja za prevenciju kardiovaskularnih bolesti

Pušenje	Nema izlaganja duvanu ni u kojem obliku.
Dijeta	Zdrava ishrana sa malo zasićenih masti sa fokusom na proizvode od cjevitih žitarica, povrće, voće i riba.
Fizička aktivnost	3,5-7h umjerenog jake fizičke aktivnosti sedmično ili 30-60 min. većinu dana.
Tjelesna težina	BMI 20-25 kg/m ² i obim struka <94 cm (muškarci) ili < 80 cm (žene).
Krvni pritisak	<140/90 mmHg.
LDL-h	Vrlo visok rizik u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji: Terapijski režim koji postiže > 50% smanjenja LDL-C u odnosu na početnu vrijednost i cilj LDL-C od <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). Trenutno se ne koristi statin: ovo će vjerovatno zahtijevati terapiju snižavanja LDL visokog intenziteta. Trenutni tretman za snižavanje LDL-C: potreban je povećani intenzitet liječenja. Visok rizik: Terapijski režim koji postiže > 50% smanjenja LDL-C u odnosu na početnu vrijednost i cilj LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL). Umjereni rizik: Cilj je LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL). Nizak rizik: Cilj je LDL-C <3,0 mmol/L (<116 mg/dL).
	Non-HDL-h Non-HDL-C sekundarni ciljevi su <2,2; 2,6 i 3,4 mmol/L (<85, 100 i 130 mg/dL) za vrlo visok, visok i umjereni rizik
	ApoB Sekundarni ciljevi ApoB su <65, 80 i 100 mg/dL za ljude sa vrlo visokim, visokim i umjerenim rizikom.
	Trigliceridi Nema cilja, ali <1,7 mmol/L (<150 mg/dL) ukazuje na manji rizik, a viši nivoi ukazuju na potrebu traženja drugih faktora rizika.
	Dijabetes HbA1c: <7% (<53 mmol/mol). ¹⁵

Tabela 5-6. Preporuke za farmakološko liječenje LDL-C

Liječenje statinima preporučuje se kao prvi izbor za smanjenje rizika od KVB kod visokorizičnih osoba s hipertrigliceridemijom [TG nivo> 2,3 mmol / L (> 200 mg /dL)].

U više ili visoko rizičnih pacijenata sa nivoom TG između 1,5-5,6 mmol/L (135-499 mg/dL) uprkos liječenju statinima, n-3 PUFA (icosapent etil 2x2 g/dan) uzeti u obzir u kombinaciji sa statinom.²⁴

U primarnoj prevenciji kod pacijenata koji imaju postignut ciljni LDL-C, ali sa nivoima TG> 2,3 mmol/L (> 200 mg/dL), fenofibrat ili bezafibrat se mogu uzeti u obzir.^{30-32,34}

U visokorizičnih pacijenata kojima je postignut ciljni LDL-C, sa nivoima TG> 2,3 mmol/L (> 200 mg/dL), mogu se uzeti u obzir fenofibrat ili bezafibrat u kombinaciji sa statinima.^{30-32,34}

Tabela 5-7. Preporuke za liječenje dislipidemije kod osoba sa dijabetesom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporučeno je liječenje pacijenata sa DMT2 s vrlo visokim rizikom uz smanjenje LDL-C za> 50% od početne vrijednosti i cilnjim LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL). ^{17,35-37}	I	A
Preporučeno je liječenje pacijenata sa DMT2 sa visokim rizikom, uz smanjenje LDL-C > 50% od početne vrijednosti i sa cilnjim LDL-C od <1,8 mmol/L (<70 mg/dL). ³⁴	I	A
Statini se preporučuju pacijentima sa DMT1 koji su u visokom ili vrlo visokom riziku. ³⁶	I	A
Intenziviranje terapije statinima treba razmotriti prije uvođenja kombinovane terapije. Ako cilj nije postignut, treba razmotriti kombinaciju statina sa ezetimibom. ^{17,26}	IIa IIa	C B
Liječenje statinima preporučuje se starijim osobama s ASCVD-om na isti način kao i mlađim pacijentima. ²⁶	I	A
Tretman statinima se preporučuje za primarnu prevenciju, prema nivou rizika kod osoba starijih od 75 god. ²⁶	I	A
Može se razmotriti početak liječenja statinima za primarnu prevenciju kod starijih osoba, starijih od 75 godina, ako su pod visokim rizikom ili više. ²⁶	IIb	B
Preporučuje se terapiju statinima započeti u malim dozama ako postoji značajno oštećenje bubrega i/ili potencijalna interakcija lijekova, a zatim ih titrirati ka višim dozama do postizanja ciljnih vrijednosti LDL-C. ²⁶	I	C
Terapija statinima se ne preporučuje kod žena sa dijabetesom u premenopauzi koje razmišljaju o trudnoći ili ne koriste odgovarajuću kontracepciju. ²⁶	III	C
Terapija statinima može se razmotriti i kod pacijenata sa DMT1 i DMT2 starijih od 30 godina sa dokazanim oštećenjem ciljnih organa i/ili nivoa LDL-C> 2,5 mmol/L, a sve dok trudnoća se ne planiraju. ²⁶	IIb	C

Tabela 5-8. Preporuke za liječenje dislipidemije kod veoma rizičnih osoba sa akutnim koronarnim sindromima

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod svih pacijenata sa ACS bez kontraindikacije ili određene anamneze intolerancije preporučuje se započinjanje terapije visokim dozama statina ili nastavak s terapijom što je ranije moguće, bez obzira na početne vrijednosti LDL-C. ^{38,39}	I	A
Nivo lipida je potrebno ponovo procijeniti 4-6 sedmica nakon ACS-a da se utvrди da li je postignuto smanjenje > 50% od početnog i ciljnog nivoa LDL-C <1,4 mmol/l (<55mg/dL). Trenutno je potrebno procijeniti sigurnost i prilagoditi shodno tome doze statina.	IIa	C
Ako se ciljni LDL-C ne postigne nakon 4-6 sedmica sa maksimalno toleriranom dozom statina preporučena je kombinacija sa ezetimibom. ¹⁷	I	B
Ako se ciljni LDL-C ne postigne nakon 4-6 sedmica sa maksimalno toleriranom dozom statina i ezetimibu, preporučuje se PCSK9 inhibitor. ^{22,23}	I	B
Kod pacijenata sa potvrđenom intolerancijom na statine ili kod pacijenata kod kojih je statin kontraindikovan, treba razmotriti terapiju ezetimibom.	IIa	C
Za pacijente koji imaju ACS i čiji nivo LDL-C nije u ciljnoj vrijednosti, uprkos tome što već uzimaju maksimalno podnošljivu dozu statina i ezetimiba, dodavanje inhibitora PCSK9 rano nakon događaja (po mogućnosti tokom hospitalizacije zbog ACS) treba uzeti u obzir.	IIa	C

Tabela 5-9. Preporuke za liječenje dislipidemije u prevenciji aterosklerotske kardiovaskularne bolesti kod osoba sa prethodnim ishemijskim moždanim udarom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Pacijenti s anamnezom ishemijskog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka (TIA) imaju vrlo visok rizik od ASCVD-a, posebno ponavljajućeg ishemijskog moždanog udara, pa se preporučuje terapija intenzivnog snižavanja LDL-C. ^{41,41}	I	A

Tabela 5-10. Preporuke za liječenje dislipidemije kod osoba sa hroničnim popuštanjem srca i valvularnim bolestima srca

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Uvođenje terapije za snižavanje lipida ne preporučuje se kod pacijenata sa HF u odsustvu drugih indikacija za njihovu upotrebu. ^{42,43}	III	A
Uvođenje terapije za snižavanje lipida kod pacijenata sa aortnom valvularnom stenozom bez CVD, kao i pacijenta sa sporim napredovanjem stenoze aortne valvule, u odsustvu drugih indikacija se ne preporučuje. ^{28,44-46}	III	A

Tabela 5-11. Preporuke za liječenje dislipidemije kod osoba sa perifernom arterijskom bolešću (uključujući i bolest karotidne arterije)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolesti preporučuje se terapija snižavanja lipida, koja uključuje maksimalno podnošenu dozu statina, plus ezetimib ili kombinaciju s PCSK9 inhibitorom ako postoji rizik od ASCVD događaja. ^{47,48}	I	A

Tabela 5-12. Rezime preporuka

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
1. Procjena rizika od kardiovaskularnih bolesti (CVD)		
Procjena ukupnog rizika korištenjem sistema procjene rizika kao što je SCORE preporučuje se za asimptomatske odrasle osobe starije od 40 godina bez dokaza o CVD, CKD, FH ili LDL-h> 4,9 mmol/L (> 190 mg/dL).	I	C
Osobe visokog i vrlo visokog rizika mogu se identifikovati na osnovu potvrđene CVD, DM, umjerene do teške bubrežne bolesti, vrlo visokih pojedinačnih faktora rizika, FH ili visok SCORE rizika, i prioritet su za savjetovanje i upravljanje svim faktorima rizika.	I	C
Ocjene rizika razvijene za opštu populaciju ne preporučuju se za procjenu kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa DM ili FH. ¹⁵	III	C
2. Analize lipida za procjenu rizika od kardiovaskularnih bolesti		
TG će se koristiti za procjenu ukupnog CV rizika pomoću SCORE sistema.	I	C
Preporučuje se analiza HDL-C za dalju selekciju procjene rizika pomoću mrežnog SCORE sistema.	I	C
Analiza LDL-C preporučuje se kao primarna metoda analize lipida za izbor,	I	C

dijagnozu i upravljanje.¹⁵

Analiza TG preporučuje se kao dio rutinskog pristupa analizi lipida.	I	C
Non-HDL-C preporučuje se za procjenu rizika, posebno kod ljudi s visokim nivoom TG, DM, gojaznošću ili vrlo niskim nivoom LDL-C.	I	C
Analiza ApoB preporučuje se za procjenu rizika, posebno kod ljudi s visokim nivoom TG, DM, gojaznošću ili metaboličkim sindromom.		
Može se koristiti kao alternativa LDL-C, ako je dostupan, kao primarno mjerjenje za izbor, dijagnozu i lijeчењe, a može biti i bolji od non-HDL-C kod ljudi s visokim nivoom TG, DM, gojaznošću ili vrlo niskim nivom LDL-C. ¹⁵	I	C

3. Ciljevi liječeњa za LDL-C

U sekundarnoj prevenciji za pacijente sa vrlo visokim rizikom se preporučuje, smanjenje LDL-C>50 % od početne vrijednosti i cilj LDL-C<1,4 mmol/L (<55mg/dL).	I	A
U primarnoj prevenciji za pacijente sa vrlo visokim rizikom se preporučuje, smanjenje LDL-C>50 % od početne vrijednosti i cilj LDL-C<1,4 mmol/L (<55mg/dL).	I	C
Kod osoba sa visokim rizikom smanjenje LDL-C>50 % od početne vrijednosti i cilj LDL-C <1,8 mmol/L (<70mg/dL). ¹⁵	I	A

4. Farmakološko snižavanje LDL-C

Preporučuje se da se statin visoke djelotvornosti propisuje do doze koja se najviše toleriše kako bi se postigli ciljevi postavljeni za nivo rizika za određenu bolest.	I	A
Ako se ciljevi ne postignu maksimalnom tolerisanom dozom statina, preporučuje se kombinacija s ezetimibom.	I	B
Za sekundarnu prevenciju kod pacijenata s vrlo visokim rizikom koji ne postignu svoj cilj u pogledu maksimalne tolerisane doze statina i ezetimiba, preporučuje se kombinacija sa inhibitorom PCSK9.	I	A
Za bolesnike sa FH s vrlo visokim rizikom (tj. sa ASCVD ili s drugim glavnim faktorom rizika) koji svoj cilj ne postižu maksimalno tolerisanom dozom statina i ezetimiba, preporučuje se kombinacija s inhibitorom PCSK9. ¹⁵	I	C

5. Liječeњe pacijenata sa hipertrigliceridemijom (HTG)

Liječeњe statinima preporučuje se kao prvi izbor lijeka za smanjenje rizika od CVD kod visokorizičnih osoba s HTG-om [TG> 2,3mmol/L (> 200 mg/dL)]. ¹⁵	I	B
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---

6. Liječeњe dislipidemija kod starijih osoba

Liječeњe statinima preporučuje se starijim osobama s ASCVD-om na isti način kao i mlađim osobama.	I	A
Tretman statinima se preporučuje za primarnu prevenciju, prema nivou rizika kod starijih osoba, starijih od 75 godina.	I	A
Preporučuje se da se statini započinju u malim dozama ako postoji značajno oštećenje bubrega i/ili mogućnost interakcije sa drugim lijekovima, a zatim ih titrirati ka većim dozama, kako bi se postigli ciljevi liječeњa LDL-C. ¹⁵	I	C

7. Liječenje dislipidemije kod dijabetesa melitusa

Kod pacijenata sa DMT2 s vrlo visokim rizikom, smanjenje LDL-C >> 50% od početne vrijednosti i cilj LDL-C od <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).

I A

Kod pacijenata sa DMT2 s visokim rizikom, c smanjenje LDL-C>> 50% od početne vrijednosti i cilj LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) se preporučuje.

I A

Statini se preporučuju pacijentima s DMT1 koji su u visokom ili vrlo visokom riziku.

I A

Terapija statinima se ne preporučuje kod žena u menopauzi sa ili bez dijabetesa koje razmišljaju o trudnoći ili ne koriste odgovarajuću kontracepciju.¹⁵

III C

8. Pristup pacijentima sa akutnim koronarnim sindromom

Kod svih pacijenata sa ACS bez ikakve kontraindikacije ili određene anamnese intolerancije, preporučuje se da se terapija visokim dozama statina započinje ili nastavlja što je ranije moguće, bez obzira na početne vrijednosti LDL-C.

I A

Ako se ciljni LDL-C ne postigne nakon 4-6 sedmica sa maksimalno tolerisanom dozom statina, preporučena je kombinacija sa ezetimibom. Ako se ciljni LDL-C ne postigne nakon 4-6 sedmica, uprkos maksimalno tolerisane doze statina i ezetimiba, preporučuje se dodavanje inhibitora PCSK9.¹⁵

I B

9. Terapija dislipidemije u prevenciji aterosklerotske kardiovaskularne bolesti kod osoba sa prethodnim ishemijskim moždanim udarom

Pacijenti s anamnezom ishemijskog moždanog udara ili TIA imaju vrlo visok rizik od ASCVD, posebno recidivirajućeg ishemijskog moždanog udara, pa im je preporučeno da primaju intenzivnu terapiju za snižavanje LDL-C.¹⁵

I A

10. Upravljanje lipidima kod pacijenata sa umjerenim do teškim oboljenjem bubrega (faze 3-5)

Pacijenti sa stadijumom 3-5 CKD su u visokom ili vrlo visokom riziku od ASCVD.

I A

Upotreba statina ili kombinacija statina/ezetimiba se preporučuje kod pacijenata sa stadijumom 3-5 CKD koji nisu zavisni od dijalize.

I A

Kod bolesnika sa CKD zavisnim od dijalize koji nemaju ASCVD, ne preporučuje se početak liječenja statinima.¹⁵

III A

11. Terapija dislipidemije kod periferne arterijske bolesti

Kod pacijenata sa PAB, terapija za snižavanje lipida - koja uključuje maksimalno tolerisani dozu statina, plus ezetimib ili kombinaciju sa PCSK9 inhibitorom ako je potrebno, preporučuje se za smanjenje rizika od ASCVD događaja.¹⁵

I A

LITERATURA

1. Lalić K. Kontrola lipida u dijabetesu-da li je niže bolje . U: R.Kuzmanović, D.Mirjanić, D.Danelišen i sar. Diabetes mellitus : savremena dostignuća i izazovi . Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske , Zbornik radova ,Naučni skupovi Knjiga XL , Odjeljenje medicinskih nauka , Knjiga 13 . , Banja Luka, 2017 ; 75-87 .,ISBN 978-99938-21-90-8
2. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ: Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29:1478–1485.
3. Grundy SM. Small LDL, atheogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95:1–4.
4. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia* 2015; 58:886–99.
5. The ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–74.
6. Warraich HJ, Wong ND, Rana JS. Role for combination therapy in diabetic dyslipidemia. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17:32.
7. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1475–9.
8. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal Low-Density Lipoprotein Is 50 to 70 mg/dl. Lower Is Better and Physiologically Normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(11):2142–6.
9. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Sheroff ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129:S1–45.
10. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1):S60–S71.
11. Durrington PN. Hyperlipidaemia: diagnosis and management. London: Hodder Arnold 2007.
12. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88:1785–92.
13. Soran H, France MW, Kwok S, et al. Apolipoprotein B100 is a better treatment target than calculated LDL and non-HDL cholesterol in statin-treated patients. *Ann Clin Biochem* 2011; 48:566–71.

14. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
15. François Mach, Colin Baigent, Alberico L. Catapano¹, Konstantinos C. Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon¹, John Chapman¹, Guy G. De Backer, Victoria Delgado, Brian A. Ference, Ian M. Graham, Alison Halliday, Ulf Landmesser, Borislava Mihaylova, Terje R. Pedersen, Gabriele Riccardi¹), Dimitrios J. Richter, Marc S. Sabatine, Marja-Riitta Taskinen¹, Lale Tokgozoglu¹, Olov Wiklund. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk European Heart Journal (2019) 00, 178 doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
16. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
18. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
19. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-1405.
20. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
21. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network metaanalysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-1781.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering

- Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:17131722.
- 23. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:20972107.
 - 24. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:1122.
 - 25. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:75876.
 - 26. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407415.
 - 27. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; Gauss-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:15801590.
 - 28. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:13431356.
 - 29. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018;206:8093.
 - 30. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314345.
 - 31. Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi

- F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
32. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
33. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. *Curr Med Chem* 2018;25:1538-1548.
34. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tershakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 2014;237:31.
35. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:1171-25.
36. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760-765.
37. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:255-262.
38. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316.
39. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
40. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
41. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-463.
42. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Boethm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ,

- Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
43. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
44. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;121:306-314.
45. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-2397.
46. Dichtl W, Alber HF, Feuchtner GM, Hintringer F, Reinthaler M, Bartel T, Sussenbacher A, Grander W, Ulmer H, Pachinger O, Muller S. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol* 2008;102:743-748.
47. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000012.
48. Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH, Olsen AM, Jones WS, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:317-325.

ŠESTO POGLAVLJE

DIJABETES I KOMORBIDITETI

1. DIJABETES I KOMORBIDITETI	261
1.1. Dijabetes i hronična bubrežna bolest	261
1.1.1. Odabir antihiperglikemidske terapije kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i prisutnom hroničnom bubrežnom bolešću.....	262
1.1.2. Menadžment hipertenzije kod dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti.....	265
Literatura	265
1.2. Dijabetes i kardiovaskularne bolesti	267
Literatura	273

1. DIJABETES I KOMORBIDITETI

Valentina Soldat-Stanković

1.1. DIJABETES I HRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

Hroničnu bubrežnu bolest (HBB) karakteriše prisustvo povećanog bubrežnog izlučivanja albumina (albuminurija) i snižena procijenjena stopa glomerularne filtracije ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), ili drugi znaci oštećenja bubrega.¹

HBB se tipično razvija nakon trajanja dijabetesa od 10 godina u T1DM, a može biti prisutno u trenutku dijagnoze T2DM. HBB može progredirati u terminalnu bubrežnu slabost (end-stage renal disease ESRD) koja zahtjeva primjenu dijalize ili transplantaciju bubrega. Pacijenti sa T2DM i HBB su u povećanom riziku za KV događaje te pacijenti sa dijabetesom i HBB treba da se tretiraju na sveobuhvatan način da bi se smanjio rizik progresije bubrežne bolesti i KVB.

Najviše korišten sistem za klasifikaciju stratifikuje pacijente sa HBB i prema jačini $eGFR$ (G stadijum) i bubrežnog izlučivanja albumina (A stadijum) (Tabela 1).

Tabela 6-1. KDIGO sistem za klasifikaciju HBB

		Albuminuria categories (mg/g creatinine)		
		A1	A2	A3
		< 30	30–300	> 300
GFR categories (ml/min × 1.73 m ²)	G1	≥ 90	Green	Yellow
	G2	60–89	Green	Yellow
	G3a	45–59	Yellow	Orange
	G3b	30–44	Orange	Red
	G4	15–29	Red	Red
	G5	< 15	Red	Red
G5 D/T		Kidney failure	Usually defined by KRT	

Zeleno = nizak rizik; žuto = srednji rizik; narandžasto = visok rizik; crveno = vrlo visok rizik.

Izvor: National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.

Monitoring bubrežne funkcije u dijabetesu obavlja se jedanput godišnje i obuhvata procjenu bubrežne funkcije određivanjem eGFR i odnosa albumin/kreatinin.

Postizanje striktne glikemijske kontrole sa HbA1c (<7,0%) se preporučuje da bi se smanjio nastanak i progresija mikrovaskularnih komplikacija kod pacijenata sa T2DM.

Ciljevi treba da budu individualizovani sa rasponom HbA1c od 6,5–8%, zavisno o komorbiditetima i riziku od hipoglikemija.

1.1.1. Odabir antihiperglikemijske terapije kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i prisutnom hroničnom bubrežnom bolešću

Kod pacijenata sa T2DM i prisutnom HBB, izbor antihiperglikemijske terapije treba uskladiti sa padom eGFR, uz nastojanje da se smanji rizik progresije

bubrežne bolesti, KVB i rizik hipoglikemija. Doziranje lijekova treba prilagoditi kod eGFR<60 ml/min/1,73m².

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) revidirala je preporuke za upotrebu metformina u HBB 2016.godine, preporučujući primjenu eGFR umjesto serumskog kreatinina i upotrebu metformina do nivoa eGFR od 30 ml/min/1,73m²³.

Preporuka 1: Metformin treba uvesti u prvoj liniji tretmana pacijenata sa T2DM, HBB i eGFR>30 ml/min/m².

Preporuka je zasnovana na visokoj efikasnosti metformina u smanjenju HbA1c, širokoj dostupnosti i niskoj cijeni, dobrom sigurnosnom profilu i potencijalnim koristima u prevenciji dobijanja na težini te niskom hipoglikemijskom riziku.

SGLT2 inhibitori i GLP-1 RA se uvode nakon metformina kod pacijenata sa T2DM u drugoj liniji terapije. SGLT2 inhibitori smanjuju rizik progresije HBB, KV događaje i rizik hipoglikemije. GLP-1 RAs se preporučuju jer smanjuju rizik KV događaja i rizik od hipoglikemija, a moguće je da utiču i na progresiju HBB.

Veliki broj učesnika sa eGFR of 30-60 ml/min/ 1,73 m² je bilo uključeno u EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, LEADER and SUSTAIN 6. Značajan nalaz ovih studija je bio redukcija primarnog KV ishoda čak i kod učesnika u stadijumu 3 HBB (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). U većini ovih studija pokazani su i renalni benefiti, doduše kao sekundarni ishodi. Najbolji i najkonzistentniji efekti pokazani su upotrebom SGLT2 inhibitora.

EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin) doveo je do absolutne redukcije rizika (ARR) od 6,1%, HR of 0,61 (95% CI 0,53, 0,70) za složeni ishod nove ili progredirajuće nefropatije (porast albumin/creatinin odnosa >33,9 mg/mmol (>300 mg/g), dupliranje serumskog kreatinina i ESRD, ili smrt od ESRD).⁴

CANVAS (kanagliflozin) je pokazao 40% redukciju rizika složenog ishoda GFR, ESRD ili smrti od renalnog uzroka (HR 0,60; 95% CI 0,47, 0,77).⁵

Zaključak studije DECLARE-TIMI 58 je da je dapagliflozin uspio prevenirati opadanje renalne funkcije i klinički značajne renalne događaje u poređenju s placebom kod pacijenata sa T2DM sa ili bez prisutne KVB.⁶

CREDENCE studija sa kanagliflozinom je bila prva studija renalnog ishoda sa primarnim kompozitnim ishodom terminalne bubrežne bolesti (dijaliza, transplantacija ili trajno sniženje eGFR of <15 mL min⁻¹ [1,73 m]⁻²), dupliranje

serumskog kreatinina, ili smrt zbog renalnog ili KV uzroka. Studija je uključivala pacijente sa urinarnim albumin/kreatinin odnosom (UACR) 300–5,000 mg/g i eGFR od 30 do <90 mL min⁻¹ [1,73 m]². Ova studija je jasno pokazala povoljan uticaj upotrebe kanagliflozina (100 mg) na brojne renalne ishode uključujući progresiju u terminalnu bolest bubrega, kardiovaskularni mortalitet, MACE i hospitalizaciju zbog srčane slabosti, nezavisno o bazalnom KV statusu i HBB stadijumu 2-3.⁷

Preporuka: SGLT2 inhibitori se preporučuju za prevenciju hospitalizacija zbog srčane slabosti, MACE i KV smrti kod pacijenata sa T2DM sa HBB i eGFR>30 ml/min/m².

U LEADER i SUSTAIN 6 studiji, GLP-1 receptor agonist liraglutid je pokazao ARR od 1,5% i HR od 0,78 (95% CI 0,67, 0,92) za novu ili progredirajuću nefropatiju, a semaglutid ARR od 2,3% i HR od 0,64 (95% CI 0,46, 0,88) za novu ili progredirajuću nefropatiju.^{8,9} Od komponenata složenog renalnog ishoda smanjenje progresije albuminurije je bila najznačajnija komponenta složenog ishoda, dok druge komponente nisu bile značajne. REWIND studija je ispitivala uticaj dulaglutida na HBB kao sekundarni ishod i pokazala 15% smanjenja složenog renalnog ishoda, najviše na račun novonastale albuminurije, slično ostalim GLP-1 agonistima.¹⁰ [HR 0,77 (95% CI 0,68, 0,87)].

Preporuka: Kod pacijenata sa T2DM i HBB koji nisu postigli glikemijske ciljeve na terapiji sa metforminom i SGLT2, ili su ti lijekovi kontraindikovani, preporučuje se dugodjelujući agonist GLP-1 receptora .

Ako je potrebna dodatna terapija za postizanje glikemijske kontrole izbor treba napraviti prema komorbiditetima, eGFR, pacijentovim preferencijama i troškovima.

U studijama KV ishoda sa DPP-4 inhibitorima, DPP-4 inhibitori su pokazali sigurnost u pogledu renalne sigurnosti sa blagim sniženjem albuminurije.¹¹

Akumulacija preparata sulfonilureje sa opadanjem bubrežne funkcije povećava rizik od hipoglikemije.¹²

Kako opada bubrežna funkcija biće potrebno uvesti insulinsku terapiju za postizanje bolje glikemijske kontrole, posebno u terminalnom stadijumu HBB.

1.1.2. Menadžment hipertenzije kod dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti

Optimizacija krvnog pritiska može usporiti propadanje bubrežne funkcije. Preporučuje se da pacijenti sa hipertenzijom i T2DM imaju individualizovan pristup sa cilnjim vrijednostima sistolnog krvnog pritiska od 130 mmHg i niže, ali ne ispod 120 mmHg. Kod starijih, preko 65 godina, cilj je 130-139 mmHG.¹³

Blokatori renin angiotenzinskog sistema (ACEI ili ARB) se preporučuju za tretman hipertenzije kod pacijenata sa T2DM, posebno u prisustvu proteinurije, mikroalbuminurije ili hipertrofije lijeve komore.¹³

LITERATURA

1. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
2. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864–2883.
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function, 2016.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2018; 380: 347- 357.
7. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al.; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2017;46:462–472.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 311–322.
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-

- Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121_130.
11. Deacon CF (2018) A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 20(Suppl 1):34–46.
 12. Scheen AJ. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:529_550.
 13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020;41:255-323.

1.2. DIJABETES I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Stratifikacija kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa dijabetesom melitusom

Prema Evropskim preporukama za prevenciju kardiovaskularne bolesti (KVB) u kliničkoj praksi iz 2016. godine, pacijenti sa dijabetesom i prisutnom KVB, ili dijabetesom i oštećenjem ciljnih organa, kao što je proteinurija ili bubrežna slabost (procijenjena jačina glomerularne filtracije $eGFR < 30 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$) su pacijenti veoma visokog rizika (10-godišnji rizik smrti od KVB $> 10\%$).¹ Pacijenti sa dijabetesom melitusom (DM) sa tri ili više velikih faktora rizika, ili sa trajanjem dijabetesa dužem od 20 godina su takođe u veoma visokom riziku. Isto tako, pacijenti sa tipom 1 DM, starosti preko 40 godina, sa ranim početkom dijabetesa (1-10 godina starosti), posebno ženskog pola, se smatraju pacijentima veoma visokog kardiovaskularnog (KV) rizika. Većina ostalih sa DM su pacijenti visokog rizika (10-godišnji rizik smrti od KVB 5-10%), sa izuzetkom mlađih pacijenata (< 35 godina) sa T1DM kraćeg trajanja (< 10 godina) i pacijenata sa T2DM starosti < 50 godina sa trajanjem dijabetesa kraćim od 10 godina, bez velikih faktora rizika koji su u umjerenom riziku.

Tabela 6-2. Kategorizacija kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa dijabetesom

Vrlo visok rizik	Pacijenti sa DM i prisutnom KVB ili drugim oštećenjem ciljnih organa* ili tri ili više glavnih faktora rizika** ili ranim početkom T1DM dugog trajanja (> 20 godina)
Visok rizik	Pacijenti sa trajanjem DM > 10 godina bez oštećenja ciljnih organa plus bilo koji dodatni faktor rizika
Umjeren rizik	Mlađi pacijenti (T1DM starosti < 35 years ili T2DM starosti < 50 godina sa trajanjem DM < 10 godina, bez drugih faktora rizika)

*Proteinurija, bubrežno oštećenje definisano kao $eGFR < 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$, hipertrofija lijeve komore, retinopatija.

**Starost, hipertenzija, dislipidemija, pušenje, gojaznost.

KVB je vodeći uzrok smrtnosti kod pacijenata sa DM, ali svi pacijenti sa dijabetesom nemaju isti rizik razvoja KVB.² Pacijenti sa dijabetesom i prisutnom KVB imaju najveći rizik narednih KV događaja. Sekundarna prevencija KV

događaja evaluirana je u svjetlu efikasnosti novih antidiabetesnih terapija. Inicijalno dizajnirani da obezbijede sigurnost hipoglikemijskih agensa na tržištu, studije KV sigurnosti iznjedrile su lijekove sa dokazanim KV benefitima kod pacijenata sa dijabetesom i prisutnom KVB i tako proširile polje KV sekundarne prevencije.

Metformin

U prospективnoj UKPDS studiji koja je poredila konvencionalnu terapiju sa metforminom, metformin je redukovao MI za 39%, smrtnost od koronarne bolesti za 50% i moždani udar za 41% tokom srednjeg perioda od 10,7 godina kod novootkrivenih pacijenata sa DM bez prethodne KVB.⁹ Metformin je takođe redukovao MI i povećao preživljavanje u produžetku studije u grupi sa intenzifikovanim tretmanom, uključujući i upotrebu drugih lijekova.¹⁰ Podaci opservacionih studija i registara govore u prilog da dugotrajna upotreba metformina poboljšava KV prognозу.^{11,12} Još nema randomizovanih studija kardiovaskularnih ishoda da bi se procijenio efekat metformina na KV događaje.

DPP-4 Inhibitori

Dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) inhibitori produžavaju aktivnost glukagon-sličnog peptida 1 (GLP1), gastričnog inhibitornog peptida i drugih inkretina sprečavajući njihovu razgradnju. Agensi iz ove klase dovode do umjerene redukcije HbA1C, a prednost im je što ne uzrokuju hipoglikemiju i dobijanje na težini. Tri DPP4 inhibitora; saksagliptin, alogliptin i sitagliptin testirani su u kardiovaskularnim studijama ishoda - CVOTs (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE i TECOS).⁴⁻⁶ Nijedan agens nije povećavao neželjene KV događaje, KV smrtnost ili ukupnu smrtnost. Međutim, nijedan od DPP-4 inhibitora nije pokazao značajan KV benefit u studijskoj populaciji pacijenata sa DM i KVB, ili DM i klasterom KV faktora rizika.

Hospitalizacije zbog srčane slabosti su dugo bile razlog zabrinosti povodom primjene ove klase lijekova. SAVOR-TIMI 53 pokazao je neočekivan porast rizika hospitalizacije zbog srčane slabosti za 27% (3,5% u odnosu 2,8%) sa saksagliptinom. Nije bilo statistički značajne razlike u hospitalizacijama zbog srčane slabosti sa alogliptinom u rezultatima EXAMINE studije (3,9 u odnosu 3,3% sa placebom).⁷ U studiji koja je evaluirala kardiovaskularne ishode sa

sitagliptinom (TECOS), stopa hospitalizacije zbog srčane slabosti je bila 3,1%⁸ i u grupi sa sitagliptinom i placebom.

Preporuka: Saksagliptin nije preporučen kod pacijenata sa T2DM i visokim rizikom od srčane slabosti.

SGLT2 Inhibitori

Četiri KV studije ishoda sa SGLT2 inhibitorima (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 i CREDENCE) su do sada publikovane.

EMPA-REG OUTCOME studija je pratila KV efekte 10 i 25 mg empagliflozina dodatog na standardnu terapiju kod pacijenata sa DM i poznatom KVB.¹³ Primarni složeni ishod – KV smrt, MI, i moždani udar je bio manje učestao u grupi sa empagliflozinom (10,5% u poređenju sa 12,1% u placebo grupi; P = 0,04 za superiornost). Ova razlika je većinom nastala zbog značajno niže učestalosti KV smrти u terapijskoj grupi (3,7% ns 5,9%; P < 0,001) bez značajnih razlika u stopi MI ili moždanog udara. Smrtnost od bilo kod uzroka je takođe bila smanjena u grupi sa empagliflozinom (5,7% ns. 8,3%; P<0,001). U analizi sekundarnih ishoda, empagliflozin je redukovao hospitalizaciju zbog srčane slabosti za 35% (2,7% vs. 4,1%; P = 0,002). Osim toga, povoljni KV efekti empagliflozina su se javili mnogo ranije nego sa GLP1 analogom kao što je liraglutid, što upućuje na dominantan hemodinamski, prije nego antiaterosklerotički mehanizam dejstva.

Kanagliflozin je drugi SGLT2 inhibitor koji je ispitivan u KV studiji sigurnosti. CANVAS program obuhvatio je podatke dvije randomizovane kontrolisane studije (CANVAS i CANVAS-R), u kojima je 10 142 pacijenta sa DM u visokom KV riziku randomizovano na kanagliflozin 100-300 mg dnevno u poređenju sa placeboom.¹⁴ Kanagliflozin je bio superioran u odnosu na placebo u redukciji trokomponentnog velikog KV događaja (major cardiovascular event-MACE) za 14% (p=0,02), nalaz koji je bio konzistentan kroz obje studije.

Iako je postojao trend ka smanjenju KV smrtnosti, nije bilo statistički značajne razlike u pogledu KV i ukupne smrtnosti u odnosu na placebo.¹⁵ Smanjenje rizika hospitalizacija od srčane slabosti bilo je značajno, identično empagliflozinu u EMPA-REG OUTCOME studiji. Neočekivano, opažen je povećan rizik amputacija donjih ekstremiteta sa kanagliflozinom (6,3 ns. 3,4 učesnika na 1,000 pacijent-godina; nalaz koji nije ponovljen u nedavnoj velikoj kohortnoj studiji).¹⁶

DECLARE-TIMI 58 studija je bila još jedna randomizovana, dvostruko slijepa studija koja je pratila efekte dapagliflozina u odnosu na placebo na kardiovaskularne i renalne ishode 17 160 pacijenata sa T2DM i prisutnom KV ili multiplim faktorima rizika za aterosklerotsku KV (17) DECLARE-TIMI 58 je ispunio kriterijume neinferiornosti dapagliflozina u odnosu na placebo u pogledu trokomponentnog MACE, ali nije signifikantno redukovao MACE u poređenju s placebom (8,8% u grupi sa dapagliflozinom i 9,4% u placebo grupi; HR 0,93; 95% CI 0,84–1,03; P=0,17). Nađena je niža stopa kombinovanog ishoda KV smrti ili hospitalizacija zbog srčane slabosti (4,9% vs. 5,8%; HR 0,83; 95% CI 0,73–0,95; P = 0,005) što odražava nižu stopu hospitalizacija zbog srčane slabosti (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,88). Nije nađena razlika između grupa u pogledu KV smrtnosti.

CREDENCE studija randomizovala je 4401 pacijenta sa T2DM i hroničnom bubrežnom bolešću (HBB) sa albuminurijom (albumin – kreatinin odnos engl. albumin-creatinin ratio, UACR >300 mg/g, eGFR 30 to <90 mL/min/1,73 m²) na kanagliflozin i placebo i pokazala relativnu redukciju primarnog renalnog ishoda za 30% sa kanagliflozinom nakon perioda praćenja od 2,6 godina.

Osim toga, kanagliflozin je značajno redukovao sekundarne KV ishode trokomponentnog MACE-A (HR 0,80, 95% CI 0,67 – 0,95; P=0,01) i hospitalizaciju zbog srčane slabosti (HR 0,61, 95% CI 0,47-0,80; P < 0,001) u poređenju sa placebom u ovoj grupi pacijenata visokog KV rizika.

Prema tome, postoje dokazi iz randomizovanih kontrolisanih studija o značajnoj redukciji kardiovaskularnih događaja i hospitalizacija zbog srčane slabosti primjenom SGLT2 inhibitora (empagliflozin, canagliflozin i dapagliflozin) kod pacijenata sa T2DM, multiplim faktorima KV rizika i dijabetesnom bolešću bubrega.

Preporuka: Kod pacijenata sa T2DM sa prisutnom aterosklerotskom KV bolešću i multiplim kardiovaskularnim faktorima rizika SGLT2 inhibitori sa dokazanim KV benefitom se preporučuju kao dio antihiperglikemiske terapije (Shema 1).

Preporuka: Kod pacijenata sa T2DM sa ili bez prisutne aterosklerotske KV bolesti, kod kojih postoji srčana slabost sa smanjenom EF (EF<45%), preporučuje se primjena SGLT2 inhibitora. (Shema 1).

GLP-1 analozi

Glukagon-slični peptidni 1 analozi (GLP-1) su klasa injektabilnih hipoglikemijskih lijekova koji aktiviraju endogene GLP-1 receptore i podstiču glukozno zavisnu insulinsku sekreciju, inhibiraju sekreciju glukagona i usporavaju pražnjenje želuca.

U grupi GLP-1 receptorskih agonista, liraglutid, ispitivan u studiji LEADER ($n = 9340$), je pokazao redukciju apsolutnog rizika, ARR od 1,9% sa HR of 0,87 (95% CI 0,78, 0,97; $p = 0,01$ za superiornost) za primarni kompozitni ishod (kardiovaskularna smrt, nefatalni MI i nefatalni moždani udar - MACE) u poređenju sa placebom. Svaka komponenta složenog ishoda doprinijela je benefitu, a rizik za KV smrtnost je bio niži za 22%, rizik za ukupni mortalitet 15%.¹⁹ Učesnici studije su imali prosječnu starost 64 godine i srednje trajanje dijabetesa 13 godina. Oko 80% učesnika studije je imalo ustanovljenu kardiovaskularnu bolest.

SUSTAIN-6 studija, koji je imala slične uključujuće kriterijume kao LEADER je takođe pokazala redukciju trokomponentnog MACE za 26% (6,6% ns 8,9%; $P=0,02$) u grupi sa semaglutidom primijenjenim jednom sedmično subkutanom injekcijom. Ovaj efekat koji se najviše može pripisati značajnoj redukciji moždanog udara za 39% (1,6% ns. 2,7%; $P = 0,04$), prije nego učinku na KV smrtnost ili MI.²⁰ U SUSTAIN-6 studiji 73% pacijenata je imalo prisutnu KVB. Kardiovaskularni efekti oralne formulacije semaglutida u poređenju sa placebom ispitivani su u PIONEER 6 studiji, dizajniranoj da pokaže KV sigurnost. U studiji na 3183 pacijenta sa T2DM i visokim KV rizikom, oralni semaglutid je pokazao neinferiornost u odnosu na placebo u pogledu primarnog kompozitnog ishoda, KV smrtnosti, nefatalnog MI i nefatalnog moždanog udara (HR 0,79; 95% CI 0,57–1,11; $P < 0,001$).

Osim toga, semaglutid je značajno redukovao rizik KV smrti (0,9% događaja sa oralnim semaglutidom nasuprot 1,9% događaja sa placebo, HR 0,49, $P=0,03$) i ukupnu smrtnost (1,4% događaja u grupi sa semaglutidom nasuprot 2,8% događaja u grupi sa placebo, HR 0,51, $P=0,008$)

U studiji koja je ispitivala albiglutide i KV ishode kod pacijenata sa T2DM i KVB (Harmony Outcome Trial), jednonedjeljni albiglutid je doveo je do značajne redukcije trokomponentnog MACE za 22% u poređenju sa placebom kod pacijenta sa T2DM i manifestnom KVB.²²

REWIND studija je procjenjivala efekat dulaglutida, primijenjenog jedanput sedmično u odnosu na placebo na trokomponentni MACE kod 9901 pacijenta sa T2DM u riziku za KV događaje ili sa istorijom KV bolesti.²³ Nakon perioda praćenja od 5,4 godine, primarni kompozitni ishod (nefatalni MI, nefatalni moždani udar ili KV smrt) se javio kod 12% pacijenata u grupi sa dulaglutidom, a kod 13,4% pacijenata u grupi sa placeboom (HR 0,88; 95% CI 0,79–0,99; P = 0,026). Ovi rezultati su bili konzistentni u subgrupama pacijenata sa ili bez istorije KV događaja.

Studija ELIXA proučavala je uticaj GLP-1 receptorskog agoniste liksisenatida na kardiovaskularne ishode kod pacijenata sa T2DM koji su imali nedavni akutni koronarni događaj u zadnjih šest mjeseci.²⁴ Primarni ishod koji se sastojao od KV smrti, MI, moždanog udara ili hospitalizacije zbog nestabilne angine pojavio se kod 13,4% pacijenata u grupi sa liksisenatidom nasuprot 13,2% u placebo grupi (HR 1,2 [95% CI 0,89–1,17]), čime je dokazana neinferiornost liksisenatida u odnosu na placebo (P<0,001), ali nije pokazana superiornost (P = 0,81).

EXSCEL studija ispitivala je sedmični GLP-1 receptor agonist eksenatid i pokazala da su kardiovaskularni događaji rjeđi u grupi liječenoj eksenatidom u poređenju s placeboom, mada razlika nije bila signifikantna.²⁵ Od ukupnog broja od 14,752 pacijenata sa tipom 2 dijabetesa 73,1% je imao prethodnu KVB.

Prema tome, dokazi iz randomizovanih kontrolisanih studija o značajnoj redukciji kardiovaskularnih događaja GLP-1 receptorskih agonista (liraglutid, semaglutid, dulaglutid). Albiglutid nije više komercijalno dostupan.

U studijama sa GLP-1 agonistima (LEADER, SUSTAIN 6 i EXSCEL), nije bilo značajnog efekta na hospitalizacije zbog srčane slabosti sa HR 0,86 (95% CI 0,71, 1,06), 1,11 (95% CI 0,77, 1,61) and 0,94 (95% CI 0,78, 1,13), redom. [19,20,25].

Preporuka: Kod pacijenata sa T2DM i prisutnom KVB ili multiplim faktorima rizika GLP-1 receptorski agonisti sa dokazanim KV benefitom su preporučeni za smanjenje rizika velikih KV događaja.

Sulfonilureja i meglitenidi

Redukcija KV rizika sa preparatima sulfonilureje je efikasnija od modifikacije životnog stila, ali manje efikasna od terapije metforminom.^{9,26} CAROLINA studija, koja je poredila DPP4 inhibitor linagliptin i glimiperid, pokazala je komparabilnu KV sigurnost oba lijeka u T2DM tokom 6,2 godine.²⁷ Nateglinid

nije redukovao velike KV događaje u NAVIGATOR prospективnoj studiji osoba sa IGT i KVB, ili visokim KV rizikom.²⁸

Tiazolidinedioni

PROactive studija sa pioglitazonom imala je neutralan efekat na primarni složeni ishod (HR 0,90, 95% CI 0,80 – 1,02; P=0,095).²⁹ Nakon meta analize KV događaja sa rosiglitazonom promijenjeni su regulatorni zahtjevi za nove antidiabetesne lijekove od 2008. godine, koji su nakon toga morali dokazati KV sigurnost da bi dobili odobrenje za tržište.³⁰

Insulin

U ORIGIN studiji na 12 537 ljudi sa prediabetesom i T2DM sa visokim KV rizikom pokazana je kardiovaskularna sigurnost insulina glargin, sa sličnom stopom KV događaja u odnosu na grupu standardnog tretmana.³¹ DEVOTE studija je poredila ultra-dugodjelujući insulin degludec sa insulinom glargin U100 kod pacijenata sa DM u visokom KV riziku. Nije nađena značajna razlika u MACE.³²

LITERATURA

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315_2381.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-603.
3. Zhong J, Maisey A, Davis SN, Rajagopalan S. DDP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DDP4 inhibition. *Circ Res* 2015;116:1491-504.

4. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
5. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
7. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-76.
8. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al (2015) Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 373:232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854_865.
10. 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_158
11. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740-751.
12. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39:179_190.
13. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebocontrolled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.
14. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, EronduN, Desai M, Shaw W, Vercrusse F, Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:387_393.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644_657.
16. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Kim D, Redelmeier DA, Patorno E. Fracture Risk After Initiation of Use of Canagliflozin. *Ann Intern Med* 2019;171:80.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357

18. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompast S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenfelz RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311_322
20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834_1844.
21. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381:841–851
22. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519_1529.
23. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121_130.
24. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247_2257.
25. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239
26. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, ET AL. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: a Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:329_335.
27. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, Pfarr E, Keller A, Mattheus M, Baanstra B, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire

- DK, Marx N, for the CAROLINAVR investigators: Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019 in press.
28. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkoy Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozar J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463_1476.
29. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279_1289.
30. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457_2471.
31. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319_328.
32. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723_732.

SEDMO POGLAVLJE

SMJERNICE ZA LIJEČENJE DIJABETESA MELITUSA U REPUBLICI SRPSKOJ

Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske

Autori:

Snježana Popović-Pekić, Valentina Soldat-Stanković
Gabrijela Malešević, Aleksandra Marković, Milena Brkić, Bojana Carić

Saradnici:

Članovi Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske

Prof. dr Gordana Bukara Radujković, prim. dr Vesna Jelača, doc. dr Ivona Risović,
mr sc. dr Sneža Mališ, prim. dr Mladen Blagojević, prim. dr Dragomir Berić, prim.
dr Mirjana Todorović, prim. dr Slavica Turanjanin, prim. dr Dragana Borovčanin,
prim. dr Gordana Grubor, prim. dr Aleksandra Kamburov Čećez, prim. dr Radmila
Nogo, prim. dr Marina Tomanić, prim. dr Mirjana Tekić, dr Svjetlana Grahovac, dr
Olivera Čančar, dr Dušan Biuković, Danijel Đekić, dr Ljupka Cvijetić, dr Zoran
Pudar, dr Draženka Subotić, dr Jelena Malinović Pančić, dr Nataša Filipović
Subotić, dr Dragana Pačvara, dr Tamara Dojčinović, dr Gordana Rakita, dr Milan
Grubor, dr Ana Jevrić, dr Marko Semiz, dr Marko Popović

1. PREDGOVOR	279
2. ZAPOČINJANJE TERAPIJE – MONOTERAPIJA	284
2.1. IZBOR LIJEKOVA NAKON METFORMINA	284
2.2. INTENZIFIKACIJA SA VIŠE OD DVA LIJEKA	288
2.2.1. Dodavanje/uključivanje injektabilnih lijekova	288
2.2.2. Intenzifikacija injektabilne terapije.....	291
2.2.3. Kombinacije i koformulacije u intenzifikaciji	293
Literatura:	294

1. PREDGOVOR

Snježana Popović-Pejičić

U Republici Srpskoj (RS) je oktobra 2004. godine, pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite (MZSZ), objavljen prvi „Nacionalni vodič za diabetes mellitus“, koji je vremenom dopunjeno i osvremenjeno u skladu sa novim naučnim saznanjima u dijabetologiji. Sljedeća publikacija, pod naslovom „Bolesti žljezda sa unutrašnjim lučenjem, ishrane i metabolizma“ objavljena je 2010. godine u izdanju MZSZ RS, a sadrži i “Vodič za diabetes melitus” koji je prvenstveno namijenjen doktorima porodične medicine.

Kako je u prethodnom desetljeću, došlo do znatnih pomaka u raspoloživim terapijama za diabetes, pojave novih klasa lijekova, kao i naučnih saznanja o njihovoj efikasnosti i sigurnosti, ukazala se potreba da se prethodni vodič, u dijelu farmakološke terapije, osavremeni sa najnovijim podacima iz objavljenih kliničkih studija i prakse. Aktuelne smjernice Američke dijabetesne asocijacije (ADA) i Evropske asocijacije za proučavanje dijabetesa (EASD), objavljene su krajem 2018. godine i ažurirane 2019. godine i kao takve su primjenjive u praksi. Ono što predstavlja ključnu razliku u odnosu na prethodne smjernice iz 2015. godine, koje su imale glukocentričan pristup, jeste stavljanje kardiovaskularnih ishoda u fokus i preferiranje terapije koja ima kardiovaskularne benefite.

Uzimajući u obzir da je liječenje DMT2 posebno dinamično područje medicine, u okviru kojeg intenzivno stičemo nova saznanja, kao i da je zdravstveni sistem i organizacija dijabetološke zaštite u RS specifična, ukazala se potreba za ažuriranjem postojećih i izradom novih, lokalnih smjernica za liječenje osoba sa DMT2. Potreba za lokalnim smjernicama ogleda se u pojavi novih dostupnih terapija, kao i promjeni paradigme terapije koja postaje sveobuhvatnija u smislu prevencije komplikacija, u prvom redu kardiovaskularnih.

Kao osnova za farmakološku terapiju hiperglikemije u DMT2 u RS u 2021. godini, uzete su posljednje ADA/EASD smjernice iz 2018. i 2019. godine, sa neophodnim prilagođavanjem aktuelnoj praksi i stručnom iskustvu endokrinologa u RS. Želja nam je bila da izradimo praktične, racionalne i u praksi

provedive smjernice. Osnovni cilj je bio prilagoditi liječenje osoba sa DMT2, uvezši u obzir sve važne parametre pojedinog bolesnika, kao prisustvo kardiovaskularne bolesti, životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene vaskularne i ostale komplikacije. Preporuke koje su iznijete u smjernicama nude osnovu za farmakološki pristup DMT2, u okviru kojeg je neophodno poštovati individualan pristup svakom pacijentu, koji se zasniva na fiziološkim principima regulacije glikemije.

Kompleksnost terapijskog pristupa, uslijed povećanja broja dostupnih antihiperglikemijskih agensa, podstakla je izradu jednostavnih i razumljivih terapijskih smjernica sa ciljem olakšanja svakodnevног rada ljekarima na svim nivoima zdravstvene zaštite koji se bave liječenjem osoba sa DMT2, a prvenstveno specijalistima endokrinologa, specijalistima interne i porodične medicine.

Nadamo se da će smjernice biti korisno štivo u svakodnevnoj kliničkoj praksi i olakšati tretman hiperglikemije kod pacijenata sa DMT2 u RS.

Prof. dr Snježana Popović-Pekić
Predsjednica udruženja endokrinologa i dijabetologa RS

SAŽETAK

Uvod: Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske (UED RS) izradilo je smjernice za liječenje dijabetesa melitusa tipa 2, prepoznajući potrebu za nadopunom postojećih vodiča za dijabetes melitus u Republici Srpskoj u skladu sa najnovijim preporukama međunarodnih stručnih društava.

Materijal i metode: Izrađeni su jednostavni i pregledni terapijski algoritmi, uzimajući u obzir najnovija saznanja o djelotvornosti i sigurnosti primjene novih antihiperglikemijskih agensa, kao i njihovo dostupnosti, sa ciljem olakšanja rada svim ljekarima koji se u okviru svakodnevnog kliničkog rada bave liječenjem oboljelih od DMT2.

Diskusija: Svim oboljelim od DMT2 je potrebna promjena stila života uz pridržavanje osnovnih mjera liječenja, kao što su pravilna ishrana, fizička aktivnost, strukturisana edukacija i samokontrola. Farmakološka terapija se primjenjuje, uz osnovne mjere liječenja, od trenutka dijagnoze DMT2. Metformin je prva, preferirana linija terapije, nakon koje slijedi postepeno uvođenje lijekova na osnovu procijenjenog individualnog nivoa HbA1c. Ono obuhvata dvojnu ili kombinovanu terapiju, potom intenzifikaciju terapije, uz analizu potencijalnih neželjenih efekata i komorbiditeta, kao i ukupnih troškova. Posljednji trendovi u pristupu DMT2 obavezno uzimaju u obzir i postojanje komorbiditeta (ASCVD, HF, CKD,) prisutnih kod 15-25% populacije sa DMT2. U ovoj grupi pacijenata GLP-1RA ili SGLT2i su prvi izbor terapije. Za preostalih 75 -85% pacijenata sa DMT2, trebalo bi da budu razmotrene i ostale kliničke karakteristike nakon terapije prve linije, kao minimiziranje hipoglikemije, gubitak tjelesne težine i cijenu lijekova. Ciljeve liječenja i odabir farmakološke terapije potrebno je prilagoditi oboljeloj osobi, uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene komplikacije i ostale činioce.

Zaključak: U cilju poboljšanja liječenja i kvaliteta života oboljelih sa DMT2 neophodan je racionalan pristup u pozicioniranju pojedinih lijekova u algoritmu liječenja hiperglikemije u DMT2. Stoga je neophodno imati praktične, racionalne i lako provedive smjernice za liječenje DMT2, u cilju olakšanja rada svim ljekarima u RS koji brinu o ovim pacijentima.

Terapijski algoritam za liječenje hiperglikemije u dijabetesu tipa 2 u Republici Srpskoj

Smjernice za liječenje hiperglikemije u DMT2 u Republici Srpskoj nastale su po uzoru na ADA/EASD smjernice iz 2018/2019. godine, uz neophodno prilagođavanje aktuelnoj praksi i stručnom iskustvu endokrinologa u Republici Srpskoj. Pri pristupu pacijentu sa novootkrivenim DMT2 potrebno je prvenstveno procijeniti karakteristike pacijenta i specifične faktore koji utiču na izbor terapije kao što su : individualna ciljana vrijednost HbA1c, uticaj terapije na tjelesnu težinu, rizik hipoglikemije, troškovi liječenja i dostupnost terapije. Važno je procijeniti i kompleksnost terapije, mogući neželjeni efekat lijekova, kao i saradljivost i perzistentnost u liječenju.^{1,2}

Preporučeno je uticati na pacijente da promijene životni stil i uključiti ih u program strukturisane edukacije; razmatrati prisustvo komorbiditeta i hroničnih komplikacija i prevladati kliničku inerciju.³

Posljednji trendovi u pristupu DMT2 obavezno uzimaju u obzir i postojanje komorbiditeta (ASCVD, HF, CKD, gojaznost) koji su prisutni kod sve većeg broja pacijenata, kao i sigurnosni aspekt terapije, prvenstveno rizik hipoglikemije, te specifičnosti zdravstvenog sistema, uključujući troškove liječenja. Kada su u pitanju troškovi liječenja, važno je napomenuti da se pod ovim konceptom ne podrazumijeva jedinična cijena pakovanja određenog lijeka, koja je sama po sebi varijabilna, već se pod troškovima liječenja u obzir uzimaju različite komponente, kao što su:

- Režim doziranja i potrebna terapijska doza, efektivnost i efikasnost lijeka, mogućnost pokrivanja i drugih terapijskih područja (npr. lijek koji snižava glukozu može imati i pozitivne efekte na smanjenje krvnog pritiska i lipida u krvi) pa se samim tim može korigovati i redukovati primjena drugih lijekova (npr. antihipertenziva, hipolipemika ili smanjiti doze drugih lijekova za tretman dijabetesa).
- Smanjenje doza, tj. jedinica lijeka/insulina, čime se sa ostvaruju uštede u smislu dužeg trajanja jednog pakovanja lijeka.
- Prevencija i smanjenje rizika od pojave hipoglikemija, čime se preveniraju troškovi akutnih komplikacija (npr. primjena glukagona, hospitalizacija, odsustvo s posla).
- Prevencija dugoročnih komplikacija (ASCVD, HF ili CKD) čime se umanjuju potencijalni troškovi liječenja komplikacija.¹

SMJERNICE ZA LIJEČENJE DIABETES MELLITUS-A TIP 2 U REPUBLICI SRPSKOJ

DIJAGNOZA T2DM

MONOTERAPIJA

$HbA_{1c} > 9$

METFORMIN
(ukoliko nije kontraindikovan)
 HbA_{1c} iznad ciljnog nakon 3 do 6 mjeseci
+ MEDICINSKO-NUTRITIVNA TERAPIJA / FIZIČKA AKTIVNOST / EDUKACIJA

$HbA_{1c} > 10$
HbA_{1c} iznad ciljnog nakon 3 do 6 mjeseci

DVOJNA TERAPIJA

METFORMIN
+
DPP-1/TZD/SU
METFORMIN
+
MET+ SGLT-2*
ako postoji rizik dobijanja na težini, ili rizik hipoglikemije

METFORMIN
+
INJEKTABILNI AGENS
BAZALNI INSULIN
HbA1c >11%, simptomi katabolizma,

TROJNA TERAPIJA

GLP-1** AGONIST
ako postoji rizik dobijanja na težini, ili rizik hipoglikemije
 HbA_{1c} iznad ciljnog nakon 3 do 6 mjeseci
METFORMIN
+
SU/TZD/DPP-4/SGLT-2*/GLP-1**
+
BAZALNI INSULIN

KOMBINOVANA TERAPIJA INJEKTABILnim AGENSIMA

METFORMIN
+
GLP-1** + BAZALNI INSULIN
BAZAL - BOLUS

PREDMJEŠANI INSULIN

* - preferirani agens kod aterosklerotske kardiovaskularne bolesti i visokog KV rizika, srčane slabosti i hronične bubrežne bolesti
** - preferirani agens kod aterosklerotske kardiovaskularne bolesti i visokog KV rizika, srčane slabosti i/ili hronične bubrežne bolesti ukoliko su SGLT-2 kontraindikovani ili se loše tolerisu

Slika 7-1. Smjernice za liječenje hiperglikemije u DMT2 u Republici Srpskoj
Udruženja endokrinologa i dijabetologa RS

2. ZAPOČINJANJE TERAPIJE – MONOTERAPIJA

Snježana Popović-Pejičić, Valentina Soldat-Stanković

Preporuka: Metformin se preporučuje kao inicijalna terapija kod većine novootkrivenih pacijenata sa DMT2.

Metformin je preferiran lijek zbog svoje efikasnosti, sigurnosti, podnošljivosti, niskih troškova i velikog kliničkog iskustva sa ovim lijekom.⁴

Kod većine pacijenata sa DMT2 bolest je progresivna te vremenom dovodi do smanjenja sekretornog kapaciteta insulina, postepenim gubitakom funkcije β ćelija gušterice, zbog čega se primjenom monoterapije nakon nekoliko godina ne mogu postići glikemijski ciljevi te je potrebno dodatno uključivanje lijekova na terapiju metforminom.⁵

Preporuka: U slučaju da se ne postignu individualne ciljane vrijednosti HbA1c nakon tri mjeseca, preporučuje se stepenasta terapija, tj. postepeno dodavanje drugih antihiperglykemijskih lijekova na inicijalnu terapiju metforminom.

Stepenasta terapija, tj. dodavanje drugih lijekova na metformin u cilju održavanja ciljnih vrijednosti HbA1c, je ustaljena praksa u Republici Srbkoj.

Preporuka: Kod pacijenata kod kojih je pri otkrivanju DMT2, HbA1c viši od 1,5% u odnosu na individualizovane ciljane vrijednosti, preporučeno je inicijalno započeti s kombinovanom terapijom.

Dokazano je da je inicijalna kombinovana terapija, DPP-4 inhibitora, vildagliptina sa metforminom, dovela do niže stope sekundarnog neuspjeha glikoregulacije sa ciljnim HbA1c <7% u odnosu liječenje samo metforminom ili dodavanjem vildagliptina nakon započetog liječenja metforminom.⁶

2.1. IZBOR LIJEKOVA NAKON METFORMINA

Preporuka: Izbor lijeka koji se dodaje na metformin vrši se na bazi specifične kliničke slike svakog pacijenta. Ključne kliničke karakteristike koje se uzimaju u obzir su: potvrđena ASCVD, ali i prisutni faktori rizika za ASCVD ili drugi komorbiditeti, kao što je HF ili CKD.

Takođe je potrebno procijeniti i rizik od specifičnih neželjenih efekata, u prvom redu, hipoglikemije i povećanje tjelesne težine ($BMI > 27 \text{ kg/m}^2$), kao i sigurnost i podnošljivost, a uzima se u obzir i trošak liječenja.⁷⁻⁹

Preporuka: Prvenstveno je potrebno procijeniti prisustvo ASCVD, HF i CKD. Kod ovih pacijenata, GLP-1RA ili SGLT2i su prvi izbor terapije. Za pacijente sa DMT2 bez prisutne ASCVD, HF i CKD, trebalo bi da se razmotre i ostale kliničke karakteristike nakon terapije prve linije, kao potrebu da se minimiziraju hipoglikemije, postigne gubitak tjelesne težine i cijene lijekova.

U skladu sa navedenim, izbor lijeka koji se može dodati na metformin je različit, a ustaljena praksa u RS je:

METFORMIN + DPP-1/SU/TZD

METFORMIN + SGLT-2 (preferisani agens kod ASCVD, HF i CKD)

METFORMIN + INJEKTABILNI AGENS (bazalni insulin ili GLP-1RA)

Preporuka: SGLT2i ili GLP-1RA su preporučeni kod pacijenata na terapiji metforminom sa ASCVD ili visokim/vrlo visokim KV rizikom, u drugoj liniji terapije, bez obzira na ciljanu vrijednost HbA1c.

Ovaj pristup je potkrijepljen dokazima velikih kliničkih studija.¹⁰⁻¹²

Preporuka: Potrebno je rano uvođenje bazalnog insulina, posebno kada je vrijednost HbA1c iznad 11%, $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ili kada su prisutni simptomi i znaci katabolizma, kao gubitak tjelesne težine, poliurija i polidipsija.

Potrebno je uvesti GLP-1RA, ako je $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$, kod pojave hipoglikemije, i kod potvrđene ASCVD, ali i prisustva faktora rizika za ASCVD.

Kada su u pitanju pacijenti kod kojih je vrijednost HbA1c iznad 7%, preporučuje se primjena GLP1-RA i SGLT2i, koji daju i dodatni benefit u smislu sniženja tjelesne težine i pojave hipoglikemija.

Upotreba preparata sulfonilureje i insulina povezana je sa povećanim rizikom za hipoglikemije, pa nije najbolja opcija za pacijente kod kojih hipoglikemija može biti problem.

Gojaznost se definiše kao $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. U odabiru lijekova treba uzeti u obzir gojaznost i efekte koje terapija ima na tjelesnu težinu, tjelesni sastav i metabolički status pacijenata sa DMT2.

Preporuka: Lijekove koji povećavaju tjelesnu težinu i imaju negativne metaboličke efekte treba izbjegavati ili zamijeniti.

Za pacijente kod kojih je primaran gubitak tjelesne težine, preporučeni su SGLT2i ili GLP-1RA, dok se kod onih kod kojih nije bitno sniženje tjelesne težine preporučuju DPP4 inhibitori.

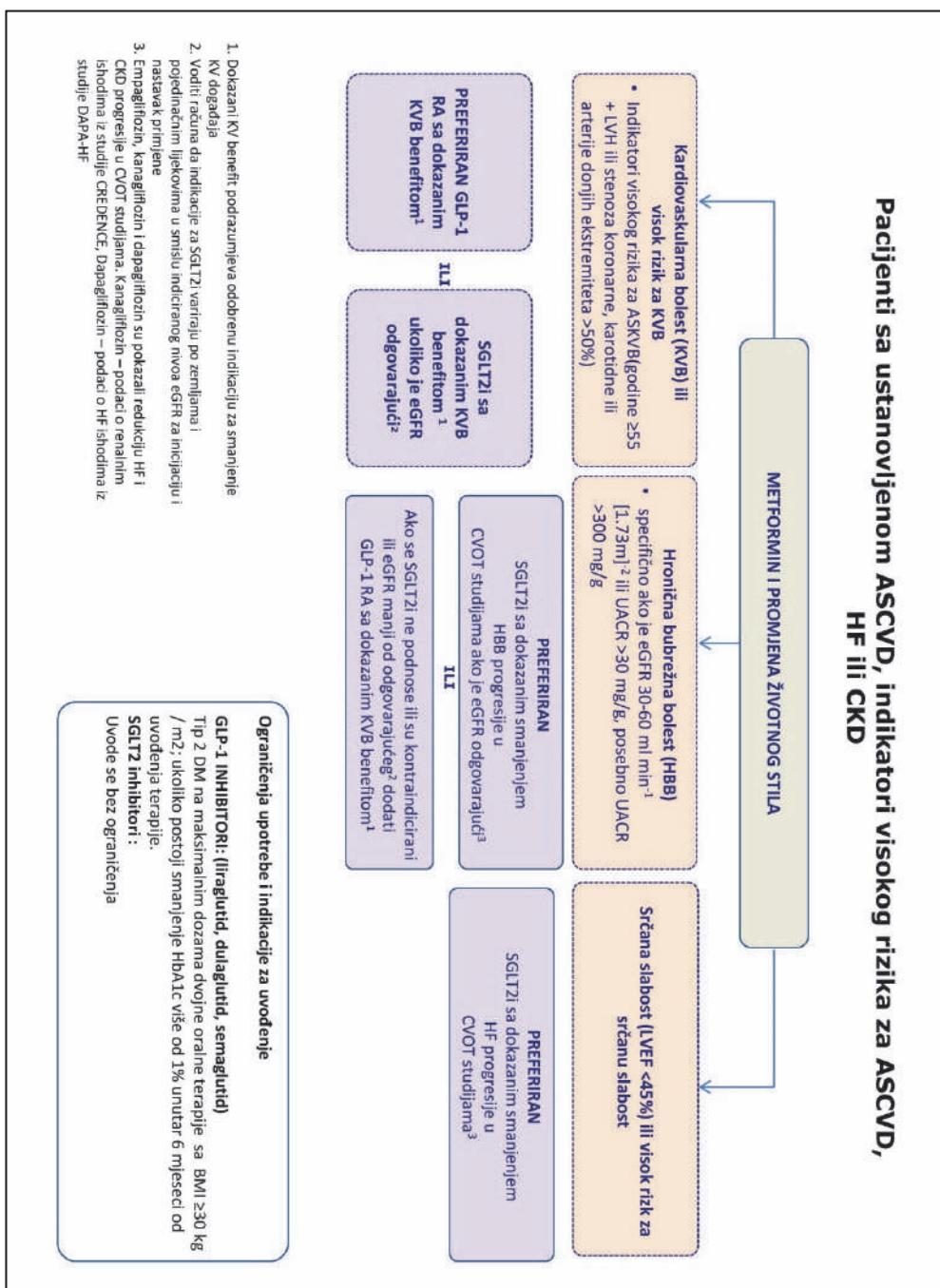
Poželjno je primjenjivati lijekove koji dovode do gubitka tjelesne težine (GLP-1 RA, SGLTi) ili su neutralni u pogledu tjelesne težine (DPP-4 inhibitori).

U našim smjernicama se preporučuju GLP-1 RA, u pogledu efekata na tjelesnu težinu, za pacijente sa $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ili $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ sa komorbiditetima.

Kada se u obzir uzimaju troškovi liječenja, preparati sulfonilureje, pioglitazon i humani insulini su relativno jeftini, međutim, u konačnoj odluci potrebno je u obzir uzeti dugoročne terapijske troškove.

Preporuka: Kao prvi insulin kod novootkrivenih pacijenata sa DMT2, kao dodatak na metformin, potrebno je uvesti humani insulin u trajanju od šest mjeseci, u toku kojih se vrši evaluacija kako efikasnosti u smislu HbA1c svaka tri mjeseca, tako i pojava i učestalost hipoglikemija. U slučaju da ciljne terapijske vrijednosti HbA1c u ovom periodu nisu postignute ili se javljaju hipoglikemije, potrebno je umjesto humanih insulinina u terapiju uvesti insulinske analoge (Slika 7-2).

Pacijenti sa ustanovljenom ASCVD, indikatori visokog rizika za ASCVD, HF ili CKD



Slika 7-2. Pacijenti sa ustanovljenom ASCVD, indikatori visokog rizika za ASCVD, HF ili CKD (Udruženje endokrinologa i dijabetologa RS)

2.2. INTENZIFIKACIJA SA VIŠE OD DVA LIJEKA

Intenzifikacija terapije sa više od dva lijeka podrazumijeva analizu potencijalnih neželjenih efekata i komorbiditeta, kao i ukupnih troškova.

Veliki broj pacijenata zahtijeva terapiju sa više od dva lijeka, uključujući i insulin. I u ovom slučaju prati se generalni princip dodavanja trećeg lijeka, kao i u slučaju davanja drugog.

Niti jedna od specifičnih kombinacija nije pokazala superiornost, osim u slučaju kada se na terapiju doda insulin ili GLP-1 RA. Što se dodaje više lijekova, to se povećava rizik od neželjenih efekata, ali i mogućnost interakcije lijekova, kao i kompleksnost liječenja, što negativno utiče na adherenciju pacijenata.¹⁴⁻¹⁶

Preporuka: Potrebno je postaviti graničnu vrijednost za uvodenje GLP1- RA u terapiju nakon dva oralna agensa na $BMI >30 \text{ kg/m}^2$, uzimajući u obzir da se pacijenti sa nižim BMI klasificiraju kao prekomjerno uhranjeni.

Iako su efekti na sniženje glikemije isti između BMI podgrupa, imajući u vidu mali broj studija sa pacijentima sa normalnim BMI i neutemeljenim zaključcima, potrebne su dalje studije koje uključuju pacijente sa normalnim BMI i prekomjerno uhranjene/gojazne pacijente koje će utvrditi efikasnost GLP-1RA u zavisnosti od varijacija BMI.

Prepruka: Uzimajući u obzir visoke troškove i značajne efekte na tjelesnu težinu, GLP1-RA su u našim smjernicama limitirani za liječenje pacijenata sa dijabetesom kod kojih je prisutna gojaznost.

U slučaju povoljnog kliničkog odgovora (smanjenje HbA1c za 1% nakon šest mjeseci terapije sa GLP-1 RA) terapija se nastavlja (responderi). Ukoliko to nije slučaj, GLP-1RA treba da se obustave (non responderi).

Dodavanje lijekova rezultuje i povećanjem troškova. Preporučeno je da se u ovakvim situacijama vrši redovan monitoring terapijskih ishoda u smislu praćenja HbA1c.

2.2.1. Dodavanje/uključivanje injektabilnih lijekova

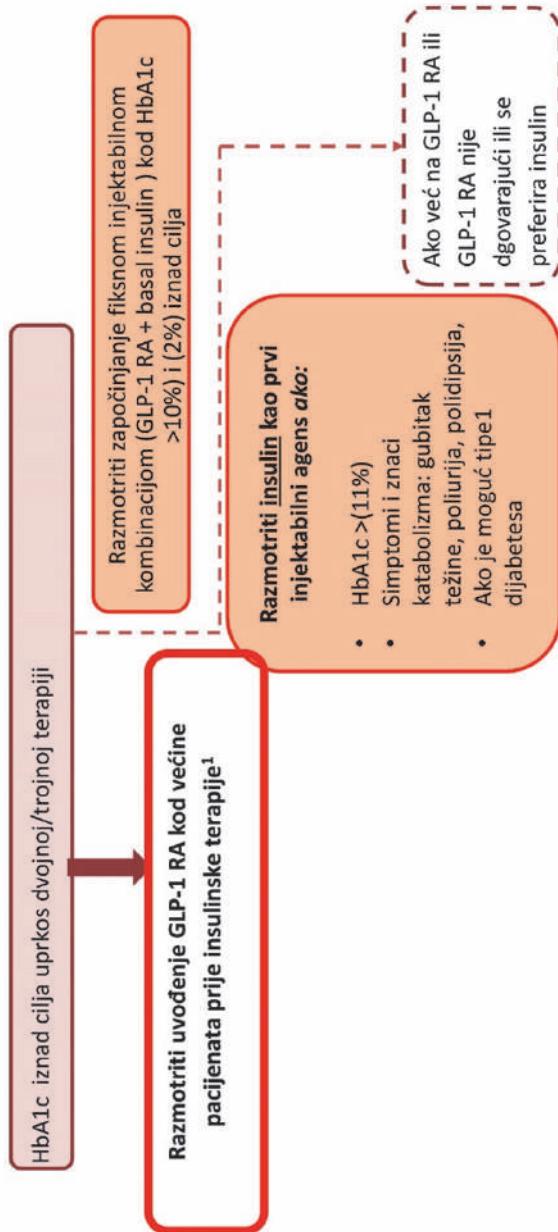
Prepruka: Kod pacijenata kod kojih je potreban veći efekat na snižavanje glikemije, preferira se terapiju započeti GLP-1 RA, pa tek onda insulinom. Kod pacijenata sa ekstremno visokim vrijednostima glikemije preporučeno je odmah uključiti insulin.

Dostupne kliničke studije kao i kliničko iskustvo koje je poredilo GLP-1RA i insuline (bazalni premiks ili basal-bolus) potvrđilo je sličnu, ili čak bolju efikasnost na sniženje HbA1c primjenom GLP-1RA. Stoga su, GLP-1 RA preferirana opcija kod pacijenata kod kojih je neophodna injektabilna terapija.^{17,18}

Preporuka: *Ukoliko je potrebno dodatno sniženje glukoze u krvi, preporučeno je uključiti bazalni insulin. Alternativno, basalni insulin se može dodati na oralnu terapiju, što se pokazalo efikasnim i sigurnijim u smislu manje hipoglikemija i povećanja tjelesne težine, u odnosu kada se uključe premiks ili prandijalni insulinii.*

Prilikom izbora bazalnog insulina, potrebno je uzeti u obzir, pored efikasnosti, sigurnosni aspekt, kao što je manji rizik od pojave hipoglikemija, kardiovaskularnu sigurnost (potvrđena samo kod insulina degludek i insulina glargin U100) te potentnost insulina u smislu postizanja terapijskih efekata sa manjim brojem jedinica.^{19,20}

INTENZIFIKACIJA INJEKTABILNIM TERAPIJAMA



¹kod aterosklerotske kardiovaskularne bolesti preferirati GLP-1 agonist sa dokazanom KV protekcijom

Slika 7-3. Intenzifikacija injektabilnim lijekovima (UED RS)

2.2.2. Intenzifikacija injektabilne terapije

Pacijentima, kod kojih nisu postignuti terapijski ciljevi HbA1c primjenom ranije terapije, potrebna je intenzifikacija terapije.

Preporuka: Preporučeno je da se intenzifikacija provodi kroz četiri koraka:

1. Uvođenje GLP-1RA
2. Dodavanje bazalnog insulina u kombinaciji sa GLP-1 RA ili u vidu dostupnih fiksnih kombinacija
3. Dodavanje komponente prandijalnog insulina
4. Potpuni bazal- bolus režim

Većina pacijenata sa DMT2 su gojazni i rezistentni na insulin, što zahtijeva mnogo veće doze insulina. Kod ovih pacijenata povećanje tjelesne težine je posebno problematičan neželjeni efekat insulina.

Preporuka: Potrebno je preferirati kombinovanje insulina sa lijekovima koji ne doprinose povećanju tjelesne težine.

Kombinacija bazalnog insulina i GLP-1 RA se često koristi u RS. Postojeće fiksne kombinacije insulina i GLP-1 RA, koje su dostupne u RS, doprinose manjem broju uboda u poređenju sa pojedinačnom primjenom monokomponenti, čime se povećava i komplijansa.

Ova kombinacija je iznimno efikasna i posebno korisna u smislu sniženja HbA1c, gubitka ili održavanja tjelesne težine te rjeđe pojave hipoglikemija u poređenju sa insulinskim režimom.²¹

Preporuka: Kada se dodaje prandijalni insulin, najjednostavnija opcija je davanje jedne injekcije uz najveći obrok, a ukoliko se ne postigne željeni terapijski cilj, prandijalni insulin se može dodati i uz druge obroke.

Ovo su pokazali i rezultati većeg broja studija.^{22,23}

Dostupna je koformulacija dugodjelujućeg bazalnog insulina (insulin degludek) i brzodjelujućeg insulina (insulin aspart), koja omogućava veću komforност davanja insulina, nižu stopu hipoglikemija i nižu ukupnu dozu insulina.

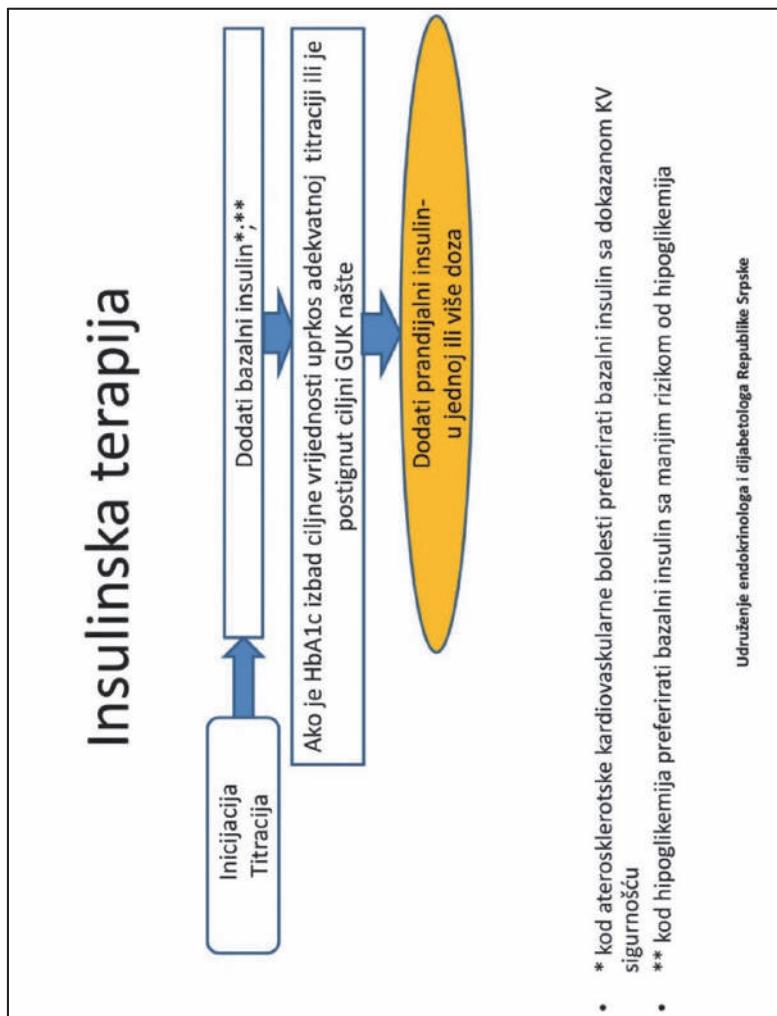
Preporuka: Ukoliko, pored navedenih opcija intenzifikacije, ciljne vrijednosti glikemije izostanu, kao posljednji vid terapije se preporučuje potpuni bazal- bolus režim.

Navedena preporuka je u skladu i sa preporukama ADA/EASD.^{24,25}

Rizik od hipoglikemija treba uvijek biti jedna od vodilja pri izboru terapije, odnosno insulina.

Preporuka: Potrebno je birati insulin sa najmanjim mogućim potencijalom za uzrokovanje hipoglikemijskih događaja kada god je to moguće.

Potrebno je uvijek u obzir uzimati kardiovaskularne komplikacije i rizike te birati terapiju koja pored kontrole glikemije nosi i dokazan kardiovaskularni benefit i prevenciju kardiovaskularnih komplikacija.



Slika 7-4. Insulinska terapija (UED RS)

2.2.3. Kombinacije i koformulacije u intenzifikaciji

Preporuka: Intenzifikaciju insulinske terapije treba započeti dodatkom bazalnog insulina na GLP-1 RA te titrirati terapiju do ciljnih vrijednosti glikemije.

Takođe, pored ove dvije monokomponente (GLP-1 RA i bazalni insulin) na tržištu RS su dostupne fiksne kombinacije, i to: IDegLira koja predstavlja kombinaciju bazalnog insulina degludek i GLP-1 RA liraglutida te IGlarLixi, kombinaciju insulina glargin U100 i liksisenatid.^{26,27}

Preporuka: Ukoliko, pored ovog vida intenzifikacije insulinske terapije i primjene higijensko-dijetetskog režima, pacijent ne postiže ciljane vrijednosti HbA1c, potrebno je dodavanje prandijalnog insulina, do postizanja ciljnih vrijednosti glikemija.

Takođe, na našem tržistu je registrovana koformulacija bazalnog insulina degludek i brzodjelujućeg insulina aspart u omjeru 70:30. Klinički program za koformulaciju IDegAsp je pokazao svoje benefite kroz redukciju HbA1c, nižu stopu hipoglikemija te signifikantno nižu dozu.²⁸

Preporuka: U posljednjoj stepenici intenzifikacije terapije dodaje se brzodjelujući insulin u različitim opcijama - jedan, dva ili tri puta dnevno, u zavisnosti od individualnih potreba pacijenta.

Ovo rezultuje povećanim brojem injekcija (uboda) što značajno smanjuje kvalitet života pacijenata zbog izloženosti ubodu, komoditetu pacijenata te pojave veće stope hipoglikemija. Potrebno je birati insulin sa najmanjim mogućim potencijalom za uzrokovanje hipoglikemijskih događaja kada god je to moguće.^{29,30}

Zaključak

Savremena terapija DMT2 podrazumijeva integrativni pristup pacijentu cjelokupnog zdravstvenog tima.

Potrebno je uvijek u obzir uzimati kardiovaskularne komplikacije i rizike, kao ASCVD, HF i CKD te birati terapiju koja, pored kontrole glikemije, nosi i dokazan kardiovaskularni benefit i prevenira kardiovaskularne komplikacije.

Rizik od hipoglikemije i dobijanje na tjelesnoj težini treba uvijek da budu jedna od vodilja pri izboru antihiperglikemijske terapije.

Troškovi liječenja su u porastu, a najveći udio nose troškovi komplikacija uslijed neadekvatne terapije. Stoga je korišćenje lijekova preduslov za smanjenje ukupnih troškova u dugoročnom smislu.

LITERATURA:

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701.
2. John B. Buse, Deborah J. Wexler, Apostolos Tsapas, Peter Rossing, Geltrude Mingrone, Chantal Mathieu, David A. D'Alessio, and Melanie J. Davies. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care* 2020;43:487–493.
3. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetesd2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1): S55–S64.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
5. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetesd2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73–S85.
6. Matthews DR, Paldanis PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019;394:1519–1529.
7. Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 833–840.
8. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al.; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:887–897.
9. Chen K, Kang D, Yu M, et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes

- mellitus: a meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1029– 1033 205.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834– 1844.
 11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117–2128.
 12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377: 644–657.
 13. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al.; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–424.
 14. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes: a network metaanalysis. *Diabet Med* 2015;32:1530–1545.
 15. Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, et al. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:985–997.
 16. Moses RG, Round E, Shentu Y, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *J Diabetes* 2016;8:701–711.
 17. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. 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. *Diabetes Endocrinol* 2014; 2:885–8.
 18. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 2026–2035.
 19. 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: 2228–2234.
 20. Aroda VR, Bailey TS, Cariou B, et al. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: ADD TO GLP-1 Study). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:663–670.

21. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017;40:614–624.
22. Raccah D, Huet D, Dib A, et al. Review of basal-plus insulin regimen options for simpler insulin intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2017;34:1193–1204.
23. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:30–37.
24. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016;51:417–428.
25. Anyanwagu U, Mamza J, Gordon J, Donnelly R, Idris I. Premixed vs basal-bolus insulin regimen in type 2 diabetes: comparison of clinical outcomes from randomized controlled trials and real-world data. *DiabetMed* 2017;34:1728–1736.
26. Gough SCL, Bode BW, Woo VC, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:965–973.
27. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al.; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972–1980.
28. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2014;37:2084–90.
29. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (the 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006;8:58–66.
30. Linjawi S, Lee B-W, Tabak O, L " ovdahl S, " Werther S, Abusnana S. A 32-week randomized comparison of stepwise insulin intensification of biphasic insulin aspart (BIAAsp 30) versus basal-bolus therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2018;9:1–11.

DODATAK

POPIS SLIKA

Slika 1-1. Broj odraslih osoba koje žive sa dijabetesom u svijetu i IDF regionu u 2019. (20-79 godina).....	4
Slika 1-2. Globalna prevalenca dijabetesa	5
Slika 1-3. Broj prijavljenih oboljelih od dijabetesa melitusa sa regionalnom distribucijom	12
Slika 1-4. Distribucija oboljelih od dijabetesa melitusa prema dobnim grupama u RS	13
Slika 1-5. Stopa incidencije dijabetesa melitusa u 2019. god. sa regionalnom distribucijom	15
Slika 1-6. Stopa incidencije dijabetesa melitusa u 2018. i 2019. god. sa regionalnom distribucijom	16
Slika 1-7. Patogenetski procesi u šećernoj bolesti tipa 2	46
Slika 1-8. Shematski prikaz patofizioloških poremećaja u šećernoj bolesti tipa 2 i djelovanja pojedinih vrsta lijekova (farmakoterapijskih grupa).....	49
Slika 1-9. Hemoglobin A1c	54
Slika 1-10. Povećane i snižene vrijednosti HbA1c	54
Slika 1-11. Vrijednosti HbA1C testa	55
Slika 3-1. Prikaz glikemijske varijabilnosti	117
Slika 3-2. Mehanizam djelovanja metformina	139
Slika 3-3. Mehanizam djelovanja inkretina.....	146
Slika 3-4. Razlike DPP-4 inhibitora prema molekulskoj strukturi.....	149
Slika 3-5. Način primjene različitih DPP-4 inhibitora u zavisnosti od molekulske strukture i poluvremena eliminacije	150
Slika 3-6. Mehanizam djelovanja tiazolidindiona.....	152
Slika 3-7. Mehanizam djelovanja meglitinida.....	160
Slika 3-8. Šema intenzifikacije injektibilne terapije (referenca 11)	185
Slika 4-1. Ciklus odlučivanja za upravljanje glikemijom, usmjeren na pacijenta sa DMT2.....	203
Slika 4-2. Lijekovi za smanjenje glukoze kod dijabetesa tipa 2: cjelokupni pristup.....	205
Slika 4-3. Odabir lijekova za snižavanje glukoze kod osoba sa utvrđenim ASCVD, HF i CKD	207
Slika 4-4. Odabir lijekova kod potrebe za smanjenjem hipoglikemija.....	211
Slika 4-5. Odabir lijekova kod potrebe za smanjenjem tjelesne težine	212

Slika 4-6. Odabir lijekova ako je trošak ključni problem	213
Slika 4-7. Intenzifikacija injektabilne terapije	217
Slika 4-8. Lijekovi za smanjenje glukoze kod dijabetesa tipa 2: cjelokupni pristup	234
Slika 4-9. Lijekovi za smanjenje glukoze kod dijabetesa tipa 2: cjelokupni pristup	235
Slika 7-1. Smjernice za liječenje hiperglikemije u DMT2 u Republici Srpskoj Udruženja endokrinologa i dijabetologa RS	283
Slika 7-2. Pacijenti sa ustanovljenom ASCVD, indikatori visokog rizika za ASCVD, HF ili CKD (Udruženje endokrinologa i dijabetologa RS)	287
Slika 7-3. Intenzifikacija injektabilnim lijekovima (UED RS)	290
Slika 7-4. Insulinska terapija UED RS	292

POPIS TABELA

Tabela 1-1. Procijenjeni broj oboljelih od dijabetesa melitusa u Republici Srpskoj	13
Tabela 1-2. Broj novooboljelih od dijabetesa melitusa u 2019. godini sa regionalnom distribucijom u odnosu na tip i polnu strukturu	14
Tabela 1-3. Dijagnostički kriterijumi SZO za predijabetes (referenca 1).....	32
Tabela 1-4. Ciljne vrijednosti parametara glikoregulacije	51
Tabela 1-5. Edukacija za samokontrolu glikemije kod pacijenata sa dijabetesom.....	53
Tabela 3-1. Primjeri digitalnih platformi za primjenu u komunikaciji na daljinu u medicinske svrhe	87
Tabela 3-2. Pregled GLP1 receptor agonista.....	173
Tabela 3-3. Indikacije za uvođenje insulinske terapije u DMT2	184
Tabela 5-1. Nove preporuke za liječenje dislipidemije	245
Tabela 5-2. Promjene u preporukama za liječenje dislipidemije 2019. god.....	246
Tabela 5-3. Preporuke za analizu lipida u procjeni rizika kardiovaskularnih bolesti	247
Tabela 5-4. Preporuke za postizanje ciljnog LDL-C tokom liječenja	247
Tabela 5-5. Ciljevi liječenja za prevenciju kardiovaskularnih bolesti.....	248
Tabela 5-6. Preporuke za farmakološko liječenje LDL-C.....	249
Tabela 5-7. Preporuke za liječenje dislipidemije kod osoba sa dijabetesom.....	249
Tabela 5-8. Preporuke za liječenje dislipidemije kod veoma rizičnih osoba sa akutnim koronarnim sindromima.....	250
Tabela 5-9. Preporuke za liječenje dislipidemije u prevenciji aterosklerotske kardiovaskularne bolesti kod osoba sa prethodnim ishemiskim moždanim udarom	250
Tabela 5-10. Preporuke za liječenje dislipidemije kod osoba sa hroničnim popuštanjem srca i valvularnim bolestima srca	251
Tabela 5-11. Preporuke za liječenje dislipidemije kod osoba sa perifernom arterijskom bolešću (uključujući i bolest karotidne arterije).....	251
Tabela 5-12. Rezime preporuka	251

Tabela 6-1. KDIGO sistem za klasifikaciju HBB..... 262

Tabela 6-2. Kategorizacija kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa dijabetesom..... 267

