

UDRUŽENJE/UDRUGA ENDOKRINOLOGA
I DIJABETOLOGA U BOSNI I HERCEGOVINI



SMJERNICE
ZA TRETMAN
DIABETES
MELLITUSA

SARAJEVO, 2017.

UDRUŽENJE/UDRUGA ENDOKRINOLOGA
I DIJABETOLOGA U BOSNI I HERCEGOVINI



SMJERNICE
ZA TRETMAN
DIABETES
MELLITUSA

SARAJEVO, 2017.

IZDAVAČ:

Udruženje/udruga endokrinologa i dijabetologa u Bosni i Hercegovini

AUTORI:

Zelija Velija Ašimi, Azra Bureković, Amela Dizdarević-Bostandžić, Mirsada Terzić, Davorka Dautbegović, Stevanović, Sniježana Hasanbegović, Danijel Pravdić, Jasna Šehić Merić, Selak Sanja, Mirjana Bojić, Alma Mujanović-Narančić, Indira Brković, Vanja Karlović, Kanita Ibrahimpašić, Dragan Stevanović, Aldijana Begović, Blaženko Vuković, Alma Toromanović, Lejla Jašarević, Senada Husarić, Diana Štimjanin-Koldžo, Maksida Mahmutbegović, Alma Badnjević-Čengić, Armana Cerić, Amina Godinjak, Gordana Ratkovic, Zahida Isaković, Midhat Mujić, Murisa Čemalović, Azra Avdagić, Aida Nišić, Džemila Mustafić, Almir Fajkić, Zerina Sokol, Salih Azabagić, Emina Hadžigrahić, Amela Žiga Lagumdžija, Suada Zečević Imamović, Semra Terzić Tafi, Mirjana Mađar Zec, Mubina Hodžić, Malik Ejubović, Mirjana Todorović, Dželila Hadžimejlić Kulić, Ranka Kovač

RECENZENTI:

Prof.dr Tatjana Milenković, redovni profesor Katedre Interne medicine Medicinskog fakulteta Skopje, Makedonija; Predsjednik Makedonske naučne asocijacije endokrinologa i dijabetologa, Član Upravnog odbora Diabetes Education Study Goup (DESG)

Doc. dr Dario Rahelić, Pročelnik Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i kliničku farmakologiju KB Dubrava; Docent na Katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Predsjednik Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskog liječničkog zbora; Član Upravnog odbora Hrvatskog endokrinološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora; Član Upravnog odbora i tajnik International Diabetes Federation Evrope (IDF Europe); Član Upravnog odbora Diabetes&Cardiovascular Disease Study Goup of EASD (DCVD)

Prof. dr Bećir Heljić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu

Prof. dr Salem Alajbegović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Zenici

GRAFIČKA PRIPREMA I ŠTAMPA:

PERFECTA, Sarajevo

TIRAŽ:

2.000 primjeraka

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Nacionalna i univerzitetska biblioteka Bosne i Hercegovine, Sarajevo

616.379-008.64

SMJERNICE za tretman diabetes mellitusa / Zelija Velija Ašimi ... [et al.]. - Sarajevo : Udruženje/Udruga endokrinologa i dijabetologa u Bosni i Hercegovini, 2017. - 122 str. : graf. prikazi ; 21 cm

Bibliografija: str. 113-122.

ISBN 978-9926-8195-1-4

1. Velija Ašimi, Zelija. - I. Ašimi, Zelija Velija Velija Ašimi, Zelija

COBISS.BH-ID 24460550

IZVODI IZ RECENZIJ

Objavljivanje rukopisa imaće izuzetan značaj, s obzirom da se bavi vrlo kompleksnom tematikom, može činiti dobar vodič za svakodnevnu kliničku praksu zdravstvenih radnika, uz individualizaciju pristupa u zavisnosti od težine poremećaja i osobenosti svakog bolesnika.

Autori nas na izuzetno znalački način vode kroz sadržaj rukopisa. Rukopis je napisan razumljivim jezikom, tako da čitalac nema potrebe da konsultuje dodatnu literaturu. Ilustracije su odličnog kvaliteta i odlično se uklapaju u sadržaj knjige.

Rukopis je sveobuhvatan priručnik, koji prikazuje problem kompleksnosti dijabetesa i njegovog rješavanja prema modernim smjernicama svjetske i evropske dijabetološke asocijacije. Rukopis je namijenjen svim zdravstvenim radnicima, uključujući specijaliste dijabetologe, endokrinologe, interniste, specijaliste urgentne medicine, specijaliste porodične medicine, ljekare opšte prakse, specijalizante, studente, medicinske tehničare, kao i udruženja oboljelih od dijabetesa.

Prof. Dr Tatjana Milenković

Klinički vodiči se smatraju samo vodiljama u postupku donošenja svakodnevnih kliničkih odluka, a ne imperativno određene postupke. Ovakav pristup s odlukama temeljenim na trendovima promjena, omogućava dodatnu kreativnost kliničara u donošenju svakodnevnih odluka, veći opseg mogućih i dozvoljenih postupaka. Svakako da ovakav pristup naglašava potrebu za stalnim praćenjem izmjena u preporukama za vodiče, a i individualnu standardizaciju postupaka u ustanovama u kojima rade.

Rukopis „*Smjernice za tretman diabetes mellitusa*“ predstavlja značajnu pomoć kliničarima koji se bave ovim djelatnostima, ali i doktorima drugih kliničkih grana, praktičarima primarne zaštite, studentima. Koncizno i jasno prikazana problematika omogućava razumijevanje i praktičnu upotrebljivost iznesenih preporuka i onima koji se ne bave ovom problematikom.

Rukopis je sveobuhvatan dijagnostičko-terapijski vodič, koji prikazuje problem kompleksnosti šećerne bolesti i njenoga rješavanja prema modernim smjernicama svjetske i evropske dijabetološke asocijacije. Sadržaj je iznesen pregledno i jasno u jezičnom i konceptualnom smislu.

Doc. dr Dario Rahelić, dr sci med.

Potrebno je naglasiti specifičnost same oblasti i problematike kojom se rukopis bavi. Bolesnike sa dijabetesom, više nego mnoge druge, njihova bolest prati više godina ili decenija, te im značajno utiče na kvalitet života. Njihov tretman je već od samog starta dosta skup, a sa komplikacijama troškovi se umnožavaju i predstavljaju izuzetan teret za zdravstveni sistem i društvenu zajednicu. Iz ovog razloga proističe izuzetan značaj prevencije i adekvatnog liječenja ovih bolesnika. Napisani tekst u značajnoj mjeri doprinosi umnožavanju saznanja za prevenciju i kvalitetniji tretman ovih bolesnika.

Rukopis je temeljen na međunarodno prihvaćenim vodičima, što mu daje dvije vrlo bitne odrednice. S jedne strane je omogućeno da postupak sa bolesnicima bude standardiziran, shodno međunarodno prihvaćenim normama. Sem toga, prihvatanjem i primjenom smjernica u svakodnevnoj praksi, omogućeno je učestće u permanentnom generiranju novih spoznaja, koje mogu biti dio kumuliranog znanja primjenjenog u budućoj praksi.

U rukopisu su taksativno navedeni dijagnostički i terapijski postupci, a prema potrebi je sugerisan njihov redoslijed u primjeni. Postupci su komentirani uz navođenje znastvenih i praktičnih izvora na kojem su utemeljeni. Primjetan je i usaglašen metodološki pristup u izradi teksta, što daje dodatnu mjeru ozbiljnosti pristupa u izradi vodiča.

Prof. Dr Bećir Heljić

Predloženi rukopis priručnika „*Smjernice za tretman diabetes mellitusa*“ autora Prof Dr Zelija Velija Ašimi i saradnika u statusu koautora sveobuhvatno je djelo koje detaljno prikazuje diabetes mellitus sa epidemiologijom, definicijom, klasifikacijom, patofiziologijom, dijagnozom, farmakološkim tretmanom svih tipova diabetes melitusa sa posebnim akcentom na aktivnu ulogu bolesnika u liječenju i postizanju dobre kontrole bolesti. Preporučujem da se rukopis „*Smjernice za tretman diabetes mellitusa*“ objavi kao priručnik.

Prof. Dr Salem Alajbegović

AUTORI

Prof. dr Zeliya Velija Ašimi,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Prof. dr Azra Bureković,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Prof. dr Danijel Pravdić,

specijalista interne medicine

Prof. dr Alma Toromanović,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Doc. dr Amela Dizdarević-Bostandžić,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Doc. dr Sniježana Hasanbegović,

pedijatar-subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Doc. dr Mirsada Terzić, prim. dr,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Doc. dr Almir Fajkić,

specijalista interne medicine

Dr sci dr Davorka Dautbegović Stevanović,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Dr sci dr Jasna Šehić Merić,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Dr sci dr Amina Godinjak,

specijalista interne medicine

Mr sci dr Selak Sanja,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Mr sci dr Alma Mujanović-Narančić,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Mr sci dr Indira Brković,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Mr sci dr Kanita Ibrahimpašić,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Mr sci dr Blaženko Vuković,

subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Mr sci dr Diana Štimjanin-Koldžo,

pedijatar-subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Mr sci dr Lejla Jašarević,
subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Mr sci dr Vanja Karlović,
specijalista interne medicine

Mr sci dr Gordana Ratkovic,
specijalista opšte medicine

Mr sci dr Alma Badnjević-Čengić,
specijalista interne medicine

Mr sci dr Senada Husarić,
specijalista interne medicine

Mr sci dr Emina Hadžigrahić,
specijalista interne medicine

Mr sci dr Salih Azabagić,
specijalista interne medicine

Prim. dr Mirjana Bojić,
subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Prim. dr Dragan Stevanović,
subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Prim. dr Aldijana Begović,
subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Prim. dr Maksida Mahmutbegović,
subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Prim. dr Armana Cerić,
specijalista interne medicine

Prim. dr Zahida Isaković,
subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Prim. dr Midhat Mujić,
pedijatar-subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Prim. dr Mirjana Todorović,
subspecijalista endokrinologije i dijabetologije

Prim. dr Murisa Ćemalović,
specijalista interne medicine

Prim. dr Azra Avdagić,
specijalista interne medicine

Prim. dr Aida Nišić,
specijalista interne medicine

Prim. dr Džemila Mustafić,
specijalista interne medicine

Prim. dr Zerina Sokol,
pedijatar-specijalista endokrinologije i dijabetologije

Prim. dr Amela Žiga Lagumdžija,
specijalista interne medicine

Prim. dr Suada Zečević Imamović,
specijalista interne medicine

Prim. dr Semra Terzić Tafi,
specijalista opšte medicine

Prim. dr Ranka Kovač,
specijalista opšte medicine

Dr Mirjana Mađar Zec,
specijalista interne medicine

Dr Mubina Hodžić,
specijalista interne medicine

Dr Dželila Hadžimejlić Kulić,
specijalista interne medicine

Dr Malik Ejubović,
doktor opšte medicine

PREDGOVOR

Prve smjernice za dijabetes u našoj zemlji izdate su 2005. godine od strane Ministarstva zdravstva Kantona Sarajevo (Vodič za diabetes mellitus) a 2008. godine smjernice su obnovljene sa Kliničkim vodičem za dijabetes koji je realizovan uz podršku Svjetske zdravstvene organizacije i Regionalnog ureda za BiH.

Američko dijabetološko društvo (*American Diabetes Association*– ADA) i Evropsko dijabetološko društvo (*European Association for the Study of Diabetes* – EASD) su prvi put 2012. godine objavili zajedno Smjernice za menadžment dijabetesa tipa 2 i iste su doživjele i svoju dopunjenu verziju.

I brojna druga ugledna društva su napravila svoje smjernice za liječenje dijabetesa, te su imale i dopunjenu verziju. S obzirom, da se smjernice u našoj zemlji nisu obnavljale od 2008. godine, naša obaveza je bila dopuniti i obnoviti ranije smjernice za tretman šećerne bolesti, koje bi bile primjenjive u Bosni i Hercegovini.

Ove dopunjene smjernice za farmakološko liječenje namijenjene su svim ljekarima i drugim zdravstvenim profesionalcima koji se brinu o osobama sa šećernom bolešću u Bosni i Hercegovini, sa ciljem pomoći u njihovom svakodnevnom kliničkom i ambulantnom odlučivanju.

Na donošenje odluke o obnavljanju smjernica uticali su i porast morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, sve bolje poznavanje patofiziologije dijabetesa, pandemije dijabetesa, pojava čitavog niza novih lijekova za dijabetes kao što su: analozi GLP-1, inhibitori DPP-4, brzodjelujući bromokriptin (Cycloset), brzodjelujući i dugodjelujući inzulinski analozi, blokatori reapsorpcije glukoze u bubrežima, blokatori fosforilacije glukoze, blokada receptora za kortizol u jetri.

U principu, zadnjih godina je značajno promijenjen pristup tretmanu dijabetesa gdje je bitno uzeti u obzir promjenjivu i progresivnu prirodu bolesti, različitost svake oboljele osobe i ograničenja koja nameću njihova dob, socioekonomski status, psihološki profil i komorbiditeti. U takvim okolnostima važno je iskoristiti specifičnu ulogu svakog lijeka tako da on bude optimalan terapijski izbor.

Budući da nije bilo potrebno potpuno mijenjati sve preporuke iznesene u ranijoj verziji smjernica, detalji izneseni u ovom izdanju odnose se na područja

o kojima postoje novi dokazi ili su sami novo područje, odnosno važni su kako bi se postigao napredak u farmakoterapijskom liječenju.

Sveobuhvatan pristup u liječenju dijabetesa tipa 2 podrazumijeva i edukaciju, samokontrolu, prevenciju i liječenje komplikacija šećerne bolesti, a zahtjevnost svakog od navedenih područja takođe opravdava da se o njima izrade pojedinačne obnovljene smjernice. Posebno treba naglasiti da su sve preporuke navedene u ovim smjernicama samo okvirne smjernice za farmakološki pristup u liječenju dijabetesa tipa 2, dok važnost individualnog pristupa svakom oboljelom pojedincu ostaje imperativ.

Smjernice su oblikovane prema dokazima za najbolju kliničku praksu te prema postignutom konsenzusu. Velika su očekivanja da će kliničke smjernice reducirati značajne varijacije u kliničkoj praksi. Sve više rastu očekivanja da će se pacijenti potpuno uključiti u odlučivanje o pitanjima koja se tiču njihovog tijela i izbora (različite dijagnostičke i terapijske intervencije, željeni ishodi). Smjernice za kliničku praksu najbolji su način da dobro informisani pacijenti preuzmu odgovornost u tretmanu vlastite bolesti. Smjernice je kreirao multidisciplinarni tim u konsultaciji sa osobama koje imaju dijabetes.

Proučena je najkvalitetnija i najrecentnija stručna i naučna literatura. U nastavku slijedi klasifikacija nivoa dokaza.

Klasifikacija nivoa dokaza i stepena preporuka prema GRADE¹ (engl. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation group)

NIVO DOKAZA	OPIS
A	Dokazi iz meta analiza multicentričnih kontrolisanih studija ili randomiziranih kliničkih studija
B	Dokazi iz najmanje jedne dobro dizajnirane randomizirane studije ili velikih nerandomiziranih studija
C	Konsenzus eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri
D	Ekstrapolirani dokazi iz gore navedenog ili dokazi iz neanalitičkih studija, npr. izvještaja o slučaju, serija slučajja ili mišljenja stručnjaka.
√	Preporučena najbolja praksa zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je radila na pripremi smjernica.

Kao osnova za izradu ovih smjernica, korišteni su i adaptirani sljedeći vodiči:

- Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje dijabetesa tipa 2 (2016)
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes (2017)
- EASD (European Association for the Study of Diabetes), Diabetologia (2015)
- ADA & EASD zajedničke smjernice za tretman dijabetesa (2015)

U kreiranju smjernica su korišteni i podaci iz:

- NICE (National Institute of Clinical Excellence), National clinical guideline for management in primary and secondary care (update), Type 2 diabetes (2015)
- Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic Clinical Guideline for Adults with Diabetes, Rev. 05/17/17
- AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), (2017)
- German National Disease Management Guideline on the Treatment of Type 2 Diabetes (Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes), 2014
- Nacionalni vodič dobre kliničke prakse DIABETES MELLITUS, Republika Srbija (2012)
- Management of Diabetes, A national clinical guideline, SIGN-Scottish (2010)
- Vodič za diabetes mellitus, BiH (2008)
- Vodič za diabetes mellitus, Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo (2005)
- Pretraživanje elektronskih baza podataka: MEDLINE, EMBASE / Excerpta medica, baze sistematskih pregleda (Cochrane, DARE); National Library of Medicine (PubMed);...

Pri kreiranju smjernica nije korištena stručna, materijalna i finansijska podrška farmaceutske industrije.

Autori

SADRŽAJ

1. Uvod	14
2. Epidemiologija dijabetesa	17
3. Definicija dijabetesa	18
4. Klasifikacija dijabetesa	18
5. Dijagnoza dijabetesa	25
6. Sveobuhvatna medicinska evaluacija i procjena komorbiditeta	32
7. Globalna procjena, upravljanje životnim stilom i psihosocijalna zaštita	36
8. Pristup liječenja pacijenata sa šećernom bolešću	41
9. Tretman promjenom načina života	44
10. Ciljevi glikemijske kontrole	49
11. Farmakološka terapija dijabetesa	55
12. Tretman gojaznosti u dijabetesu tipa 2	89
13. Tretman kardiovaskularnih bolesti i rizika	92
14. Mikrovaskularne komplikacije i njega stopala	98
15. Dijabetes kod starih osoba	102
16. Dijabetes kod djece i adolescenata	103
17. Dijabetes u trudnoći	108
18. Preporuke za njegu bolesnika u bolnicama	110
19. Organizacija zdravstvene zaštite osoba sa dijabetesom	111
20. Skraćenice	112
21. Literatura	113

1. UVOD

Uprkos modernim lijekovima koji se koriste u liječenju šećerne bolesti veći dio oboljelih i dalje ne postiže zadovoljavajuću regulaciju glikemije, a ni ostalih metaboličkih parametara ključnih u postizanju dobre kontrole bolesti i smanjivanju hroničnih komplikacija.²

Regulacija glikemije u dijabetesu tipa 2 postaje sve složenija s povećanjem broja dostupnih farmakoloških sredstava. Lijekovi sa novim mehanizmima djelovanja važan su napredak u stručnom i naučnom smislu, ali njihova efikasna primjena u svakodnevnoj praksi zahtijeva dobro razumijevanje svih prednosti, kao i njihovih mogućih štetnih djelovanja.

Oko 33-49% pacijenata i dalje ne postiže ciljne vrijednosti za HbA1c, krvni pritisak ili lipide.³ Samo 14% pacijenata ispunjava ciljeve za HbA1c, krvni pritisak i lipide, te je napredak u kontroli faktora rizika za KVB nedostatan. Potrebna su značajna sistemska poboljšanja zdravstvene zaštite, jer je ista loše dizajnirana, fragmentirana, a nedovoljne su kliničke informacije i dupliraju se usluge.

Odluke o liječenju trebaju biti pravovremene i bazirane na smjernicama zasnovanim na dokazima, te prilagođene preferencama pacijenata, prognozama i komorbiditetima⁴ (B).

U zdravstvenoj zaštiti osoba sa dijabetesom kod preporučivanja tretmana treba se uzeti u obzir kompleksnost liječenja, teret liječenja i samopouzdanje pacijenta⁴ (D).

Prisutni su brojni dispariteti u zdravstvu kao na primjer: etničke, kulturne, seksualne razlike; različit pristup zdravstvenoj zaštiti (nedostatak zdravstvenog osiguranja), nesigurnost hrane, beskućništvo itd.⁵

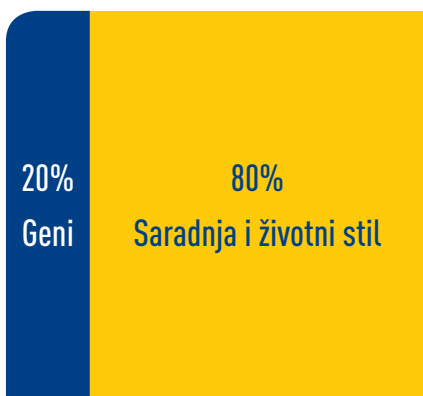
Način da se smanji disparitet jeste „TRETMAN PO MJERI“ koji bi uključivao sve prethodne informacije pri donošenju odluke o liječenju.⁴

Ključne preporuke:

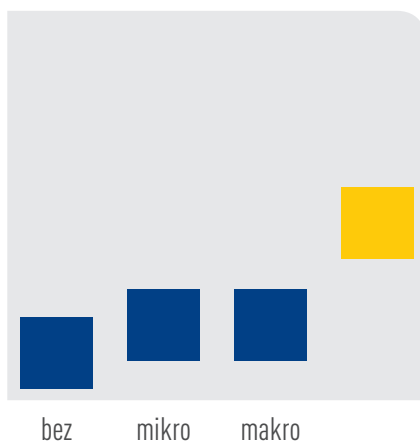
- Pacijente treba upućivati na resurse lokalne zajednice kada su dostupni (B)
- Pacijentima treba obezbjediti podršku za samokontrolu od strane zdravstvenih trenera ili zdravstvenih radnika u zajednici kada su dostupni (A)

CILJ tretmana dijabetesa: Poboljšanje kvalitete života i smanjenje troškova liječenja

Saradnja i životni stil



Troškovi komplikacija



Osobe sa dijabetesom trebaju preuzeti odgovornost

Komplikacije proizvode troškove

Uspješno liječenje dijabetesa ovisi o saradnji doktora odnosno medicinskog tima i osobe sa dijabetesom.

Edukacija, te usvajanje i primjena novih saznanja i vještina u svakodnevnom životu je ključ za uspješnu regulaciju šećerne bolesti.

Ljekar (medicinski tim)

Kontinuirano motivisanje osoba sa dijabetesom:

- Usmjeravanjem i davanjem podrške kroz važne informacije i pomoću odgovarajućeg edukacijskog materijala

HbA1c

Osoba sa dijabetesom

Samostalna kontrola i regulacija dijabetesa kroz:

- Omogućen pristup usvajanju novih znanja i vještina kroz edukacijske programe koji se zasnivaju na individualnim potrebama osoba sa dijabetesom

2. EPIDEMIOLOGIJA DIJABETESA

U ovom trenutku, prema procjeni Internacionalne Federacije za dijabetes (IDF) preko 415 miliona ljudi širom svijeta ima dijabetes.⁶ Globalna prevalenca dijabetesa iznosi 8,8% svjetske populacije odraslih, uz predviđanja da će do 2040. godine, broj osoba sa dijabetesom porasti na 642 miliona.⁶

Povećanju broja oboljelih doprinosi i pojava tipa 2 dijabetesa u novim populacionim grupama kao što su djeca i adolescenti. Rana pojava bolesti je još jedan od riziko faktora za razvoj kasnih komplikacija, zbog dužine trajanja bolesti. 90% svih slučajeva dijabetesa se odnosi na tip 2. WHO i IDF pretpostavljaju da će se broj oboljelih od dijabetesa do 2040. godine uvećati za 50%.⁶

Povećanje broja oboljelih se očekuje u zemljama Srednjeg istoka, 20% povećanje oboljelih u Ujedinjenim Arapskim Emiratima, do 11% u Egiptu⁶. Prevalenca dijabetesa je različita u evropskim zemljama. Prevalenca je veća u južnim i istočnim dijelovima, u Španiji je zastupljenost 10,3% u dobi od 30 do 89 godina, a u Poljskoj prevalenca je preko 15%. Zastupljenost dijabetesa među pojedinim etničkim grupama u Evropi npr. među Azijatima sa Indijskog poluotoka nastanjenih u Velikoj Britaniji se kreće oko 11,2%, u isto vrijeme prevalenca među evropskom populacijom je 3,2 do 4,7%.

Prevalenca dijabetesa u Kini je 5,5% i duplo je veća nego prije 10 godina. Veća zastupljenost je u Hong Kongu i Singapuru, što sugerise da se očekuje veća prevalenca dijabetesa u Kini sa povećanom urbanizacijom. Zastupljenost dijabetesa u Australiji je 7,4 % među odraslima iznad 25 godina. Interesantna je prevalenca dijabetesa u oblasti Pacifika, precizno na ostrvu Nauru, gdje je došlo do nagle urbanizacije, te je stanovništvo koje je ranije bilo u izrazitoj fizičkoj aktivnosti, uredne tjelesne mase i koje je konzumiralo hranu iz mora, postalo gojazno i manje fizički aktivno. Prevalenca dijabetesa na pacifičkim ostrvima je 11% u dobi od 25 do 34 godine i povećava se do 56% u populaciji od 55 do 64 godine. Na pacifičkom ostrvu Nauru dijabetes je prije 50 godina bio nepoznat, a sada je prisutan u 40% populacije.

Bosna i Hercegovina ne raspolaže podacima o tačnom broju oboljelih od šećerne bolesti zbog nedostatka nacionalnog registra za dijabetes. Procijenjena prevalenca prema podacima IDF-a za 2015. godinu je oko 12,3%.

Neophodno je razviti strategiju za prevenciju dijabetesa kako bi se izbjegao kolaps cijelog sistema zdravstvene zaštite u svijetu.

3. DEFINICIJA DIJABETESA

Šećerna bolest je metabolička bolest multiple etiologije, koja se karakteriše hroničnom hiperglikemijom sa promjenama u metabolizmu ugljikohidrata, lipida i proteina koje nastaju kao posljedica defekta inzulinske sekrecije, inzulinske akcije ili njihove kombinacije.⁷ Dijabetes tipa 1 nastaje zbog potpunog nedostatka endogene produkcije inzulina u pankreasu, dok u tipu 2 dijabetesa, porast glikemije nastaje zbog kombinacije genetske predispozicije, nezdravog načina ishrane, fizičke neaktivnosti i porasta u tjelesnoj težini sa centralnom distribucijom što dovodi do složenih patofizioloških procesa. Osobe sa dijabetesom mogu da razviju mikro i makrovaskularne komplikacije te su u posebnom riziku za kardiovaskularnu, cerebrovaskularnu i bolest perifernih arterija.

4. KLASIFIKACIJA DIJABETESA

Dijabetes je prema patogenetskim mehanizmima nastanka klasificiran u 4 osnovne kategorije:

1. Dijabetes tipa 1 (nastaje zbog autoimune destrukcije β -ćelija; obično dovodi do apsolutnog nedostatka inzulina).⁸
2. Dijabetes tipa 2 (nastaje zbog progresivnog gubitka sekrecije inzulina u β -ćelijama često na terenu inzulinske rezistencije).⁸
3. Gestacijski dijabetes melitus (GDM) (dijabetes dijagnostikovan u drugom ili trećem trimestru trudnoće, koji nije bio prisutan prije gestacije)
4. Specifične vrste dijabetesa zbog drugih uzroka, npr. monogenetski sindromi dijabetesa (kao što su neonatalni dijabetes i dijabetes odraslih kod mladih – MODY), druge endokrine bolesti, bolesti egzokrinog pankreasa (kao što je

cistična fibroza) i lijekovima ili hemijski izazvan dijabetes (kao što je upotreba glukokortikoida, lijekovi za liječenje HIV/AIDS-a, ili nakon transplantacije organa).

Dijabetes tipa 1 ima tri različite faze u razvoju i one mogu poslužiti kao okvir za buduće istraživanje i donošenje regulatornih odluka (tabela 1).⁸

Tabela 1. Faze u razvoju dijabetesa tip 1^{9,10}

	Faza 1	Faza 2	Faza 3
Opis	<ul style="list-style-type: none"> - autoimuni proces - normoglikemija - nema simptoma 	<ul style="list-style-type: none"> - autoimuni process - disglukemija - nema simptoma 	<ul style="list-style-type: none"> - novodijagnosticirana hiperglikemija - sa simptomima
Dijagnostički kriteriji	<ul style="list-style-type: none"> - multipla autoantitijela - nema IGT ili IFG 	<ul style="list-style-type: none"> - multipla autoantitijela - IFG i/ili IGT - FPG 5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dl) - 2h PG 7.8–11.0 mmol/l (140–199 mg/dL) - HbA1c 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) ili povećanje HbA1c $\geq 10\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> - klinički simptomi - dijabetes prema standardnim kriterijima

Dijabetes tipa 2 je heterogeni poremećaj koji nastaje međusobnim djelovanjem vanjskih i genetskih faktora. Kod osoba sa dijabetesom tipa 2, prisutna su 3 osnovna poremećaja: rezistencija na inzulinsku aktivnost u perifernim tkivima (jetra, mišićno i masno tkivo), oštećena inzulinska sekrecija, posebno odgovor na unošenje glukoze i povećana produkcija glukoze iz jetre uzrokovana povećanom glikogenolizom i glukoneogenezom. Inzulinska rezistencija i oštećena sekrecija inzulina prethode razvoju postprandijalne hiperglikemije i dijabetesa tipa 2. Inzulinska rezistencija je više izražena u stadiju predijabetesa i ima važnu ulogu u patogenezi makrovaskularnih bolesti. Inzulinska rezistencija je obično najranija manifestacija u razvoju tipa 2 dijabetesa i nastaje 5 – 10 godina prije pojave postprandijalne hiperglikemije koja je u razmjerama dijabetesa (11.1 mmol/l). Sve dok su beta ćelije u stanju da povećano luče inzulini i dok postoji značajna rezerva beta ćelija pankreasa, održava se normalna tolerancija na

glukozu. Životne navike kao i uticaj faktora okoline su vodeći uzrok nastanka dijabetesa tipa 2. Gojazne osobe sa prekomjernom abdominalnom masnoćom su u riziku za nastanak dijabetesa, hipertenzije, dislipidemije i ishemične srčane bolesti. Obim struka se uzima kao marker abdominalne mase masnog tkiva i značajan je riziko faktor za nastanak metaboličkih bolesti. Za muškarce obim struka veći od 94 cm, a za žene veći od 80 cm smatra se rizikom za nastanak metaboličkih bolesti. Procjena gojaznosti se vrši na osnovu indeksa tjelesne mase (BMI), koji se izračunava dijeljenjem tjelesne mase izražene u kilogramima i tjelesne visine izražene u kvadratnim metrima.

Mnoge velike svjetske studije su dokazale da je smanjena fizička aktivnost u korelaciji sa rizikom za razvoj dijabetesa tipa 2.^{11,12} Promjena u životnim navikama, koje uključuju smanjenje tjelesne mase, dijetalni način ishrane i povećanu fizičku aktivnost značajno smanjuju nastanak dijabetesa u populaciji sa oštećenom tolerancijom na glukozu.

Patofiziologija dijabetesa tipa 2. Koncentracija glukoze u plazmi zavisi od ulaska glukoze iz digestivnog sistema u krvotok, od oslobađanja glukoze iz tjelesnih rezervi, poput glikogena koji je deponovan u jetri i mišićima procesom glikogenolize, te o sintezi glukoze procesom glukoneogeneze u jetri i nekim drugim organima. Sa druge strane, koncentracija glukoze u plazmi zavisi i od potrošnje glukoze u perifernim tkivima za neposrednu proizvodnju energije u ćeliji ili za stvaranje spojeva koji služe za deponovanje energije.^{13,14}

Inzulin je od svih hormona uključenih u regulaciju glikemije najvažniji, iako važnu ulogu u fiziološkim uslovima imaju i glukagon, hormon rasta, kortizol te kateholamini, koji se često nazivaju i kontraregulatornim hormonima, jer antagoniziraju djelovanje inzulina. I drugi hormoni poput peptida sličnoga glukagonu, melatonina i amilina takođe učestvuju u održavanju homeostaze glukoze u plazmi.¹⁵⁻¹⁷ Inzulin se oslobađa bifazično. Prva je faza kratkotrajna, traje desetak minuta, a slijedi nakon porasta koncentracije glukoze u plazmi, koji je obično izazvan obrokom bogatim ugljikohidratima.¹⁸ Oštećenje ove faze izlučivanja inzulina ima za kliničku posljedicu postprandijalni porast koncentracije glukoze u plazmi. Druga je faza sekrecije inzulina dugotrajna, ona pokriva osnovne metaboličke potrebe organizma te je odgovorna za održavanje koncentracije glukoze u krvi u preprandijalnom stanju, ali i za niz drugih efekata. Inzulin se luči u portalni krvotok, a svoj efekat prenosa glukoze iz plazme u unutrašnjost ćelije ostvaruje vezivanjem za inzulinski receptor u jetri i drugim perifernim tkivima (uglavnom skeletnim mišićima i masnim ćelijama).¹⁸⁻²⁰ Hiperglikemiju u dijabetesu tipa 2 uzrokuju tri osnovna patofiziološka procesa: inzulinska rezistencija sa posljedičnim smanjenim dopremanjem glukoze u ćelije perifernih

tkiva, neprimjereno oslobađanje glukoze iz jetre i oštećena sekretorna funkcija β -ćelija gušterače.^{21,22} U kompenzovanoj fazi poremećaja homeostaze glukoze u organizmu prisutna je hiperinzulinemija.²²⁻²⁴ Međutim, kada β -ćelije više ne mogu izlučivati primjerenu količinu inzulina kojom bi se mogla kompenzovati inzulinska rezistencija, nastaje hiperglikemija.²²⁻²⁴ Na kraju dolazi do zatajenja β -ćelija pri čemu se smanjuju sinteza, deponovanje i sekrecija inzulina.²²⁻²⁴

U dijabetesu tipa 2 takođe izostaje odgovarajuća supresija lučenja glukagona.²⁵⁻²⁷ Osim β -ćelijske disfunkcije važnu ulogu imaju α -ćelijska i inkretinska disfunkcija. Inkretini su crijevni hormoni koji učestvuju u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Najviše su proučavani glukagonu sličan peptid 1 (engl. glucagon-like peptide-1 – GLP-1) i inzulintropni hormon ovisan o glukozu (engl. gastric inhibitory peptide – GIP).²⁷ Oni se izlučuju u prisustvu hrane u probavnom traktu, a njihov se efekat ostvaruje vezivanjem za receptore na α i β -ćelijama gušterače i ćelijama drugih tkiva. Time izazivaju oslobađanje inzulina u prisutnosti glukoze, a istovremeno inhibiraju lučenje glukagona i glukoneogenezu u jetri. Osim toga, inkretini utiču na apetit i motilitet želuca tako što smanjuju apetit i usporavaju pražnjenje želuca.²⁷ Oba hormona imaju kratak poluživot, brzo ih inaktivira enzim dipeptidil-peptidaza 4 (DPP-4), pa to limitira njihovo djelovanje na homeostazu glukoze.²⁸ Kod osoba sa šećernom bolešću tipa 2 njihovo je lučenje ili djelovanje poremećeno.²⁹ Povećanje koncentracije GLP-1 u cirkulaciji radi smanjenja koncentracije glukoze u plazmi noviji je pristup liječenju ove bolesti. Dvije se terapijske mogućnosti baziraju na inkretinima: agonisti GLP-1-receptora (mimetiци i analozi) te inkretinski "pojačivači", lijekovi koji sprječavaju razgradnju endogenih inkretina inhibirajući enzim dipeptidil-peptidazu 4.

Bubrezi takođe imaju važnu ulogu u homeostazi glukoze preko procesa glukoneogeneze te iskorištavanjem i reapsorpcijom glukoze pomoću ko-transportera natrija i glukoze 1 i 2 (engl. sodium-glucose co-transporter 1&2 – SGLT-1, SGLT-2).^{30,31} SGLT-2 smješteni su u "zavijenom" segmentu proksimalnih tubula i odgovorni su za 90% reapsorpcije glukoze, dok su SGLT-1 smješteni u "ravnom" segmentu silaznog dijela proksimalnih tubula i odgovorni su za oko 10% reapsorpcije glukoze.

Reapsorpcija glukoze proporcionalno se povećava dok se ne pređe 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.^{30,31} Kod osoba sa šećernom bolešću tipa 2 bubrežni prag za glukozu je povišen, čime se povećava i reapsorpcija glukoze u proksimalnim tubulima bubrega i time doprinosi trajno povišenim koncentracijama glukoze u plazmi.³²⁻³⁴ Ova pojava posljedica je povećane ekspresije SGLT-proteina na

membranama bubrežnih tubula koja se javlja kod osoba sa šećernom bolešću tipa 2.^{35,36} Najnovija grupa oralnih hipoglikemika su tzv. SGLT-2-inhibitori, lijekovi koji koče SGLT-2-kotransportere i time snižavaju bubrežni prag za glukozu, povećavajući izlučivanje glukoze urinom. Šematski prikaz heterogenih patofizioloških poremećaja u dijabetesu tipa 2, kao i primarnih mehanizama djelovanja pojedinih farmakoterapijskih grupa prikazuje slika 2.

Dijabetes može biti uslovljen monogenetskim i poligenetskim defektima. Identifikovani su mnogi geni uključeni u razvoj monogenetskih oblika dijabetesa tipa 2. Monogenetska forma dijabetesa javlja se kod mlađih pacijenata, u prve dvije do tri dekade života. Često je glukoza u krvi blago povišena bez vidljivih simptoma bolesti i dijagnoza može da se ne postavi do kasnih godina života. Monogenetske forme dijabetesa se mogu podijeliti na one gdje se mehanizam odnosi na defekt u inzulinskoj sekreciji i one kod kojih se javlja poremećaj odgovora na inzulini ili inzulinska rezistencija.

Poremećaj inzulinske sekrecije uzrokovan monogenetskim oblikom dijabetesa karakterše se blažim oblikom inzulini-neovisnog dijabetesa sa izraženom hiperinzulinemijom. Inzulinska rezistencija se u ovom obliku može isključiti, jer pacijenti odgovaraju adekvatno nakon davanja egzogenog inzulina. Poremećaj nosi i naziv: „*Maturity – Onset Diabetes*“ (MODY) u mladih. Poremećaj je primarno u funkciji beta ćelija pankreasa. Dijabetes se javlja obično prije dvadeset pete godine života, često u djetinjstvu i adolescenciji. Obično se radi o heterogenoj grupi poremećaja, sa neketotičkim dijabetesom i autosomno dominantnim nasljeđivanjem³⁷. MODY može nastati zbog mutacija na bilo kojem od šest gena odgovornih za nastanak ovog tipa bolesti. Razlikujemo MODY1- (HNF-4 α) mutacija na genu za nuklearni faktor 4 α , poremećaj faktora transkripcije, hepatocitni nuklearni faktor, MODY2 – promjene na enzimu glukokinazi, MODY3 – (HNF-1 α) mutacija na genu za nuklearni hepatocitni faktor 1 α , MODY4 – promjene na inzulini pomotor faktor–1 (IPF–1), kod osoba sa normalnom tjelesnom masom otkrivena je tačkasta mutacija u genu za inzulinski receptor, koja uzrokuje nastanak inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2, MODY5 - (HNF-1 β), MODY6 - neurogena diferencijacija 1/beta ćelija (NeuroD1/BETA 2). Svi ovi geni su prezentirani u beta ćelijama pankreasa odgovornim za lučenje inzulina, heterozigotne mutacije, izazivaju dijabetes uslovljen disfunkcijom beta ćelija. Dijabetes tipa 2 takođe nosi određenu genetsku predispoziciju. Na tabeli 2. prikazani su najčešći oblici monogenetskih dijabetesa³⁸.

Poligenetski oblici dijabetesa tipa 2 nastaju kao rezultat rezistencije na inzulini u jetrenim, mišićnim i masnim ćelijama, poremećaja u sekretornom odgovoru beta ćelija pankreasa i povećane produkcije hepatične glukoze.

Predstavljani su mnogi geni koji mogu biti odgovorni za nastanak tipa 2 dijabetesa među kojima su *calpain -10*, *PPARy2* i *Kir6.2*.³⁹ Prisustvo ovih gena povećava rizik za nastanak dijabetesa za 20%.

Gestacijski dijabetes najčešće nastaje između 24. i 28. sedmice trudnoće. Javlja se u 2-5% trudnoća, obično nestaje nakon poroda u 80-94% slučajeva. Javlja se češće u starijih trudnica, gojaznih i osoba sa genetskom i etničkom predispozicijom za razvoj dijabetesa. Kod 30-40% pacijentica sa gestacijskim dijabetesom razvije se dijabetes tokom narednih 10-20 godina. Inzulin je terapija izbora u trudnoći u odnosu na metformin i gliburid.⁸ Iako individualna, randomizirana, kontrolisana ispitivanja podržavaju efikasnost i kratkotrajnu sigurnost metformina i gliburida, ovi lijekovi prelaze placentu a dugoročni podaci o sigurnosti još uvijek nisu dostupni za bilo koji oralni preparat. Američka asocijacija za dijabetes (ADA) je uradila promjenu preporuke vezano za postpartalno testiranje glukoze i ADA sada preporučuje testiranje žena sa gestacijskim dijabetesom za trajni dijabetes 4-12 sedmica nakon porođaja. Ovo omogućava da se test izvrši neposredno prije standardnog 6-sedmičnog postpartalnog pregleda, tako da se rezultati mogu analizirati sa pacijenticom u vrijeme te posjete. Ako pacijentica nije testirana, to omogućava da se test uradi tokom navedene posjete.

Malnutricijski dijabetes. Dijabetes udružen sa malnutricijom se obično javlja kod osoba između 10. i 40. godine života. Kod pacijenata sa malnutricijskim dijabetesom neophodna je inzulinska terapija, ali treba naglasiti da ovi pacijenti ne razvijaju ketoacidozu.

Tabela 2. Najčešći oblici monogenetskog dijabetesa³⁸

	Gen	Nasljeđe	Kliničke osobine
MODY	GCK	AD	GCK-MODY: stabilna, neprogresivna hiperglikemija; obično ne zahtjeva tretman; mikrovaskularne komplikacije su rijetke; mali porast PPG nivoa u toku OGTT [<3 mmol/L (54 mg/dL)]
	HNF1 α	AD	HNF1 α -MODY: progresivni defekt sekrecije inzulina sa pojavom u adolescenciji ili ranom odraslom dobu; niži bubrežni prag za glukozuriju; Veliki porast PPG nivoa u toku OGTT-a [>5 mmol/l (90 mg/dL)]; liječi se sulfonilurea preparatima
	HNF4 α	AD	HNF4 α -MODY: progresivni defekt sekrecije inzulina sa pojavom u adolescenciji ili ranom odraslom dobu; mogu imati veliku tjelesnu težinu na rođenju i tranzitornu neonatalnu hipoglikemiju; liječi se sulfonilurea preparatima
	HNF1 β	AD	HNF1 β -MODY: razvoj cistične bubrežne bolesti; genitourinarne abnormalnosti; atrofija pankreasa; hiperurikemija; giht
Neonatalni diabetes	KCNJ11	AD	Trajni ili prolazni: IUG; moguće kašnjenje u razvoju i pojavi poremećaja; liječi se sulfonilurea preparatima
	INS	AD	Trajni: IUG; zahtjeva inzulin
	ABCC8	AD	Prolazni ili trajni: IUG; rijetko kašnjenje u razvoju; liječi se sulfonilurea preparatima
	6q24 (PLAGL1, HYMA1)	AD za duplikaciju oca	Prolazni: IUG; makroglosija; umbilikalna kila; mehanizmi uključuju UPD6, duplikacija kod oca ili defekt meteoracije kod majke; može se liječiti lijekovima koji nisu inzulin
	GATA6	AD	Trajni: pankreasna hipoplazija; kardijalne malformacije; pankreatična egzokrina insuficijencija; liječi se inzulinom
	EIF2AK3	AR	Postojan: Wolcott-Rallisonov sindrom: epifizna displazija; pankreatična egzokrina insuficijencija; liječi se inzulinom
FOXP3	x-povezan	Postojan: imunodisregulacija, poliendokrinopatija, enteropatija Sindrom X-vezan (IPEX): autoimuni dijabetes; autoimuna bolest štitne žlijezde; ekfolijativni dermatitis; liječi se inzulinom	

5. DIJAGNOZA DIJABETESA

Prema važećim preporukama SZO i IDF, određivanje glikemije iz venskog uzorka plazme je standardna metoda za verifikaciju nalaza hiperglikemije.⁵ Međunarodni ekspertni komitet Američke asocijacije za dijabetes (ADA), Evropske asocijacije za studije u dijabetesu (EASD) i Međunarodne dijabetološke federacije (IDF), su izdali konsenzus preporuka i smjernice za postavljanje dijagnoze dijabetesa. U Standardima o dijabetičkoj zaštiti Američke asocijacije za dijabetes iz 2017. godine data su detaljna obrazloženja preporuka koje će biti iznjete u nastavku. Na tabeli 3. prikazani su kriteriji za dijagnozu dijabetesa.

Tabela 3. Kriteriji za dijagnozu dijabetesa⁸

GLUKOZA U PLAZMI NATAŠTE	≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)
ili	
GLUKOZA U PLAZMI u 120. minuti OGTT-a	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)
ili	
HbA1c	≥6.5%
ili	
klasični simptomi dijabetesa + slučajno mjerena glukoza u plazmi	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)

U odsustvu nedvosmislene hiperglikemije, rezultate treba potvrditi ponovnim testiranjem.

Testiranje za dijabetes tipa 1⁸

Preporuke:

Kod pacijenata sa simptomima hiperglikemije, za dijagnozu dijabetesa tipa 1, treba koristiti glukoza u plazmi, rjeđe HbA1c (D)

Skrining za dijabetes tipa 1 sa panelom antitijela se preporučuje samo u okviru kliničkog istraživanja ili u sklopu skrininga za dijabetes kod bliskih srodnika (B)

Testiranje za dijabetes tipa 2

Preporuke:

Skринing za dijabetes tipa 2, treba uraditi kod odraslih osoba bez simptoma, sa neformalno procjenjenim riziko faktorima (B)

Razmotriti testiranje za dijabetes tipa 2 kod odraslih osoba bez simptoma, bilo kojeg uzrasta sa BMI ≥ 25 kg/m², a koji imaju jedan ili više dodatnih faktora rizika (B)

Za sve pacijente, testiranje treba započeti u dobi od 45 godina (B)

Ako su testovi uredni, ponovno testiranje se provodi za 3 godine (C)

Za testiranje dijabetesa tipa 2 podjednako su važni glukoza u plazmi natašte (FPG), glukoza u plazmi 2 sata nakon OGTT-a sa 75 g glukoze i HbA1c⁴⁰ (B)

Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, važno je identifikovati i ako je potrebno tretirati ostale faktore rizika za KVB (B)

Razmotriti testiranje za dijabetes tipa 2 kod gojazne djece i adolescenata sa dva ili više faktora rizika za dijabetes (D)

Za skринing dijabetesa u sindromu policističnih jajnika potreban je OGTT.

U sklopu skринinga za dijabetes i inzulinsku rezistenciju kod PCOS-a, nije dovoljno uraditi glukozu natašte i HbA1c, jer isti nisu dovoljno senzitivne metode za poremećaj kakav je PCOS. Preporučuje se uraditi OGTT sa 75 g glukoze, naročito kod gojaznih, kao i žena starijih od 40 godina, žena sa anamnezom za gestacijski dijabetes ili familijarnom anamnezom za dijabetes.⁴¹ (C)

Predijabetes

Rana detekcija osoba sa predijabetesom je od izuzetnog značaja.

Svako povećanje HbA1c kod osoba sa dijabetesom dovodi do povećanja rizika od mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. A predijabetes svakako

može da progredira u dijabetes. Npr. u DPP (Diabetes Prevention Program) studiji, kod 8% pacijenata sa predijabetesom je utvrđena dijabetička retinopatija⁴². Kod čak 45% osoba sa idiopatskom neuropatijom je potvrđen predijabetes, te kod 15% je potvrđen novodijagnostikovani dijabetes⁴³.

Preporuke:

Kod odraslih osoba bez simptoma, sa neformalno procenjenim riziko faktorima, treba uraditi skrining za predijabetes (B)

Razmotriti testiranje za predijabetes kod odraslih osoba bez simptoma, bilo koje starosne dobi kada je BMI ≥ 25 kg/m² i osobe imaju jedan ili više dodatnih faktora rizika za dijabetes (B)

Testiranje bi se trebalo započeti kod svih osoba u starosnoj dobi od 45 godina. (B)

Ako su testovi uredni, ponoviti skrining u najmanje 3-godišnjem intervalu (C)

Za testiranje predijabetesa podjednako su važni glukoza u plazmi natašte (FPG), glukoza u plazmi 2 sata nakon OGTT-a sa 75 g glukoze i HbA1c (B)

Kod pacijenata sa predijabetesom, važno je identifikovati i ako je potrebno tretirati druge faktore rizika KVB (B)

Razmotriti testiranje za predijabetes kod djece i adolescenata sa prekomjernom težinom ili gojazne djece i adolescenata sa dva ili više faktora rizika za dijabetes (D)

Tabela 4. Kriteriji za dijagnozu predijabetesa

GLUKOZA U PLAZMI NATAŠTE Poremećaj glukoze natašte (IFG)	5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL)
ili	
GLUKOZA U PLAZMI u 120 minuti OGTT-a Intolerancija na glukozu (IGT)	7.8-11.0 mmol/L (140-199 mg/dL)
ili	
HbA1c	5.7-6.4%

Preporuke za skrining na predijabetes i dijabetes:

Da bi pomogli identifikaciju osoba koje bi imale koristi od preventivnih mjera, potreban je skrining za predijabetes pomoću tehnika za procjenu ili neformalne procjene faktora rizika i obavljanja dijagnostičkog testa kada je to potrebno. (Tabele 5 i 6)

Tabela 5. Kriteriji za testiranje na dijabetes ili predijabetes kod odraslih osoba bez simptoma^{44,45}

1. Testiranje treba uraditi kod odraslih osoba sa prekomjernom težinom ili gojaznošću (BMI ≥ 25 kg/m²) a koji imaju jedan ili više od sljedećih faktora rizika:

- HbA1c $\geq 5,7\%$ (39 mmol/mol), IGT ili IFG na predhodnom testiranju
- anamneza za dijabetes kod bliskih srodnika
- rasa visokog rizika/etnička pripadnost (npr. Afroamerikanac, Latinoamerikanac, Indijanac, Azijski Amerikanac, Pacifički ostrvljanin)
- žene sa dijagnosticiranim GDM
- anamneza za KVB
- hipertenzija ($\geq 140 / 90$ mmHg ili na terapiji za hipertenziju)
- nivo HDL holesterola $< 0,90$ mmol/L (35 mg/dL) i/ili nivo triglicerida $> 2,82$ mmol/l (250 mg/dL)
- žene sa sindromom policističnih jajnika
- fizička neaktivnost
- ostala klinička stanja koja su povezana sa inzulinskom rezistencijom (npr. teška gojaznost, acanthosis nigricans).

2. Za sve pacijente testiranje treba početi u dobi od 45 godina

3. Ako su rezultati uredni, testiranje treba ponoviti najmanje za 3 godine, uzimajući u obzir češće testiranje u zavisnosti od početnih rezultata (npr. one sa predijabetesom treba testirati godišnje) i statusa riziko faktora.

Tabela 6. Kriteriji za testiranje na dijabetes tipa 2 ili predijabetes kod djece bez simptoma (osobe mlađe od ≤ 18 godina)⁴⁶

Prekomjerna tjelesna masa (BMI > 85- percentila za dob i spol, težina za visinu > 85- percentila, ili težina > 120% od idealne težine za visinu)

i

bilo koji od sljedećih faktora rizika:

- familijarna anamneza za dijabetes tipa 2 kod bliskih srodnika
- rasa visokog rizika/etnička pripadnost (npr. Afroamerikanac, Latinoamerikanac, Indijanac, Azijski Amerikanac, Pacifički ostrvljanin)
- znaci inzulinske rezistencije ili stanja povezana sa inzulinskom rezistencijom (acanthosis nigricans, hipertenzija, dislipidemija, sindrom policističnih jajnika, ili na rođenju mala tjelesna masa za gestacijsku dob)
- anamneza za dijabetes ili GDM kod majke tokom gestacije

Starosna dob kod prvog testiranja: 10 godina starosti ili na početku puberteta, ako se pubertet desi u mlađem dobu

Učestalost testiranja: svake 3 godine.

Preporuke: Detekcija i dijagnoza gestacijskog dijabetesa (GDM)⁴⁷

Kod trudnica sa faktorima rizika preporučuje se testiranje za dijabetes pri prvoj prenatalnoj posjeti (B)

Kod trudnica kod kojih nije poznato da imaju dijabetes preporučuje se testiranje za GDM u 24-28 sedmici trudnoće (A)

Kod žena sa GDM-om potrebno je uraditi skrining za trajni dijabetes 4-12 sedmica nakon porođaja koristeći OGTT (D)

Kod žena sa anamnezom za GDM-a treba raditi skrining za razvoj dijabetesa ili predijabetesa najmanje svake 3 godine (B)

Žene sa anamnezom za GDM, za koje je potvrđeno da imaju predijabetes, trebaju biti tretirane promjenom životnog stila ili metforminom kako bi se spriječio razvoj dijabetesa (A)

Skrining i dijagnoza GDM

Dijagnoza gestacijskog dijabetesa se postavlja na 2 načina: testom u 1 koraku sa 75 g glukoze i testom u 2 koraka koji se izvodi sa 50 g oralne glukoze i određuje se nivo glukoze nakon jednog sata. Ako je glukoza u plazmi veća od 7,8 mmol/l, preporučuje se uraditi novi test, tako što natašte pacijentica popije rastvor od 100 g glukoze i određuje se nivo glukoze u plazmi svaki sat tokom 3 sata.

Strategija u jednom koraku⁴⁸

Tokom 24-28 sedmice gestacije kod žena koje ranije nisu imale dijabetes uraditi:

- OGTT sa 75 g glukoze; izmjeriti glukozu u plazmi natašte i nakon jednog i dva sata.
- Dijagnoza GDM se postavlja ukoliko glukoza u plazmi prelazi vrijednosti²³:

- natašte:	5.1 mmol/L (92 mg/dL)
- 1 h:	10.0 mmol/L (180 mg/dL)
- 2 h:	8.5 mmol/L (153 mg/dL)

Strategija u dva koraka⁴⁹

Korak 1:

- Kod žena koje nisu ranije imale dijabetes uraditi OGTT sa 50 g glukoze, izmjeriti glukozu u plazmi nakon jednog sata.
- Ako je nakon jednog sata od OGTT-a nivo glukoze u plazmi ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL), preći na 2. korak.

Korak 2:

Uradi OGTT sa 100 g glukoze natašte.

Dijagnoza GDM se postavlja ukoliko su vrijednosti veće od:⁵⁰

Natašte:	5.3 mmol/L (95 mg/dL)
1h:	10.0 mmol/L (180 mg/dL)
2h:	8.6 mmol/L (155 mg/dL)
3h:	7.8 mmol/L (140 mg/dL)

Ako i jedna od 4 glikemije prelazi navedene vrijednosti, pacijentica ima gestacijski dijabetes.

Preporuke: Monogenetski sindromi dijabetesa

- Kod djece kod kojih je dijagnostikovana dijabetes u prvih 6 mjeseci života, treba uraditi genetsko testiranje za neonatalni dijabetes (A)
- Kod djece i odraslih, sa dijagnostikovanom dijabetesom u ranom odraslom dobu, koji nemaju karakteristike dijabetesa tipa 1 i dijabetesa tipa 2 a koji se javlja u narednim generacijama, treba provesti genetsko testiranje za MODY (A)
- U oba slučaja preporučuje se konsultacija u centru specijalizovanom za genetiku dijabetesa (D)

Preporuke: Dijabetes povezan sa cističnom fibrozom (CFRD)

- Godišnji skrining za CFRD-a putem OGTT-a treba započeti sa 10 godina starosti, kod svih pacijenata sa cističnom fibrozom koji nemaju ranije dijagnosticirani dijabetes⁵¹ (B)
- HbA1c se ne preporučuje kao skrining test za CFRD (B)
- Pacijente sa CFRD treba tretirati inzulinom kako bi postigli individualne glikemijske ciljeve (A)
- Preporučuje se godišnji monitoring komplikacija dijabetesa, 5 godina od postavljanja dijagnoze CFRD (D)

6. SVEOBUH VATNA MEDICINSKA EVALUACIJA I PROCJENA KOMORBIDITETA

Za adekvatan ishod zdravstvenog stanja pacijenta i kvalitete života treba koristiti pristup koji je usmjeren prema pacijentu i koji uključuje aktivno slušanje, odražava želje pacijenta, procjenjuje pismenost, sposobnost računanja i potencijalne prepreke⁵² (B)

Kompletna medicinska evaluacija treba da se obavi pri prvoj posjeti i ona obuhvata:

- **Potvrdu i klasifikaciju dijagnoze (B)**
- **Detekciju komplikacija i potencijalnih komorbiditetnih stanja (D)**
- **Uvid u predhodni tretman i faktore rizika (D)**
- **Formulaciju plana tretmana (B)**
- **Izradu plana kontinuirane zaštite (B)**

Komponente sveobuhvatne procjene dijabetesa:

1. Medicinska istorija:

- Starosna dob i karakteristike početka dijabetesa
- Obrazac prehrane, nutritivski status, promjena tjelesne mase, navike spavanja, fizička aktivnost, edukacija o prehrani
- Prisustvo običnih komorbiditeta i bolesti zuba
- Skrining za psihosocijalne probleme i druge prepreke za tretman
- Istorija korištenja duhana, konzumiranja alkohola i upotreba opojnih supstanci
- Edukacija o dijabetesu, samokontroli i podršci okoline
- Prethodni režimi liječenja i odgovor na terapiju (HbA1c nalazi)
- Rezultati monitoringa glukoze i upotreba podataka pacijenta (dnevnik samokontrole)
- Učestalost, težina i uzrok dijabetičke ketoacidoze
- Epizode hipoglikemije, svjesnost, učestalost i uzroci
- Procijeniti ponašanje prema lijekovima/prepreke za pridržavanje tretmana
- Istorija povišenog krvnog pritiska, abnormalnih lipida

- Mikrovaskularne komplikacije: retinopatija, nefropatija i neuropatija (senzorna, uključujući povredu stopala, autonomna, uključujući seksualnu disfunkciju i gastroparezu)
- Makrovaskularne komplikacije: koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest i periferna arterijska bolest
- Za žene u reproduktivnoj dobi, evaluirati kontracepciju i prekonceptijski plan

2. Fizikalni pregled:

- Tjelesna visina, tjelesna masa i BMI; rast i razvoj puberteta kod djece i adolescenata
- Određivanje krvnog pritiska, uključujući ortostatska mjerenja kada je naznačeno
- Pregled fundusa
- Palpacija štitnjače
- Pregled kože
- Sveobuhvatno ispitivanje stopala

3. Laboratorijska evaluacija:

- HbA1c, ako rezultati nisu dostupni u posljednja 3 mjeseca
- Ako nije izvršena u protekloj godini:
 - lipidni profil natašte
 - testovi funkcije jetre
 - odnos albumin/kreatinin u urinu
 - kreatinin u serumu i eGFR
 - tireostimulirajući hormon (TSH) kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1

Imunizacija

- Obezbjediti rutinsku vakcinaciju za djecu i odrasle osobe sa dijabetesom prema preporukama zavoda za epidemiologiju. (C)
- Vakcinacija protiv hepatitisa B kod nevakcinisanih odraslih osoba sa dijabetesom (C)

Uobičajeni komorbiditeti

- Autoimune bolesti (T1DM)
- Karcinomi
- Demencija, kognitivna oštećenja
- Masna bolest jetre
- Frakture
- Oštećenje sluha
- HIV
- Nizak testosteron (muškarci)
- Apneja pri spavanju
- Periodontalna bolest
- Psihosocijalni poremećaji

Autoimune bolesti

- Razmotriti skrining pacijenata sa dijabetesom tipa 1 za autoimuno obojenje štitne žlijezde i celiakiju ubrzo nakon dijagnoze dijabetesa (D)

Kognitivna disfunkcija

- Kod ljudi sa kognitivnim oštećenjem/demencijom ne može se očekivati intenzivna kontrola glukoze. Tretman treba prilagoditi kako bi se izbjegle epizode hipoglikemije (B)

HIV

- Kod pacijenata sa HIV-om treba raditi skrining na dijabetes i predijabetes svakih 6-12 mjeseci prije početka antiretroviralne terapije i 3 mjeseca nakon pokretanja ili promjene antiretroviralne terapije (D)
- Ako su početni rezultati skrininga normalni, svake godine se preporučuje provjera glukoze natašte (D)
- Ako se otkrije predijabetes, nastaviti pratiti nivo glukoze svakih 3-6 mjeseci kako bi kontrolisali progresiju poremećaja u dijabetes (D)

Anksiozni poremećaji

- Razmotriti skrining za anksioznost kod ljudi koji su zabrinuti zbog komplikacija dijabetesa, injekcija inzulina ili infuzije, uzimanja lijekova i/ili hipoglikemija. Uputiti pacijenta psihologu/psihijatru ukoliko je prisutna anksioznost. (B)
- Osobe koje ne prepoznaju hipoglikemije, koje ne mogu da se suoče sa strahom od hipoglikemije, treba educirati o hipoglikemiji (ili sličnim intervencijama zasnovanim na dokazima) kako bi se pomoglo ponovnom uspostavljanju svijesti o hipoglikemiji i smanjenju straha od hipoglikemije (A)

Depresija

- Razmotriti godišnji skrining za depresiju koji odgovara starosnoj dobi (B)
- Razmotriti procjenu stepena depresije prilikom početka dijabetičkih komplikacija ili u vrijeme značajne promjene u medicinskom statusu (B)
- Uputiti pacijenta na liječenje depresije profesionalcima za mentalno zdravlje sa iskustvom u korištenju pristupa zasnovanih na dokazima (A)

Poremećaji ponašanja u ishrani

- Razmotriti preispitivanje režima liječenja kod osoba sa dijabetesom koji imaju simptome poremećaja u ishrani (B)
- Razmisliti o skriningu za poremećaje uzimanja hrane koristeći validirane mjere skrininga kod neobjašnjivih hiperglikemija i gubitka težine (B)

Ozbiljne mentalne bolesti

- Kod osoba bez dijabetesa, kojima su propisani antipsihotički lijekovi, potrebno je na godišnjem nivou raditi skrining za predijabetes ili dijabetes (B)
- Ako je pacijentima propisana antipsihotička terapija druge generacije, potrebno je pažljivo pratiti promjene u težini, glikemijskoj kontroli i nivou holesterola (C)
- Kod osoba sa dijabetesom i ozbiljnim mentalnim bolestima, u ciljeve liječenja potrebno je uvesti nadzor druge osobe za praćenje aktivnosti kontrole dijabetesa (B).

7. GLOBALNA PROCJENA, UPRAVLJANJE ŽIVOTNIM STILOM I PSIHOSOCIJALNA ZAŠTITA

Standardi o dijabetičkoj zaštiti Američke asocijacije za dijabetes iz 2017. godine predlažu globalnu procjenu osobe sa dijabetesom, balansirajući individualizaciju tretmana sa zdravljem stanovništva.⁵³ Ovo uključuje analizu sistema zdravstvene zaštite i fokusiranje na faktore zaštite životne sredine i faktore koji doprinose razvoju dijabetesa. Zdravstvena pismenost, sposobnost računanja i socijalne determinante zdravlja su važni faktori za procjenu. Standardi zaštite su reorganizirani kako bi istakli važnost upravljanja životnim stilom u dijabetesu. Ovaj dio razmatra ciljeve nutritivne terapije, upravljanja tjelesnom težinom, fizičkom aktivnošću, psihosocijalne zaštite i spavanja. Edukacija za samokontrolu dijabetesa (Diabetes self-management education - DSME) i podrška samokontrole dijabetesa (Diabetes self-management support -DSMS) se preporučuje svim osobama sa dijabetesom tokom progresije bolesti. Ključna vremena za DSME i DSMS uključuju: vrijeme dijagnoze; procjenu godišnjih potreba; vrijeme pojave novih komplikacija; vrijeme prelaska na druge nivoe zdravstvene zaštite.

Edukacija o samokontroli

- Osobe sa dijabetesom treba edukovati za samokontrolu nakon što se postavi dijagnoza a i kasnije kada je to potrebno.
- Usvajanje zdravog stila života treba da bude glavni ishod edukacije za samokontrolu.
- Samokontrola ima i psihosocijalni aspekt jer je opšti osjećaj zdravlja važan faktor pozitivnog ishoda liječenja dijabetesa.
- Troškove samokontrole treba da refundira zdravstveno osiguranje.

Fizička aktivnost

- Osobe sa dijabetesom treba savjetovati da praktikuju minimalno 150 minuta umjerene fizičke aktivnosti sedmično.
- Ako nema kontraindikacija, osobe sa dijabetesom treba stimulisati da treniraju tri puta sedmično.

Na osnovu novih dokaza⁵³, Standardi za dijabetičku zaštitu, preporučuju da se produženo sjedenje prekine svakih 30 minuta uz kratke intervale fizičke aktivnosti. Potrebno je naglasiti važnost ravnoteže i fleksibilnosti treninga kod starijih osoba.

Psihosocijalni status

- Procjena psihosocijalnog stanja treba da bude uključena u odluke o medikamentoznoj terapiji dijabetesa.
- Psihosocijalni status obuhvata: stav osobe prema bolesti, očekivanja od terapije i opšte raspoloženje, kvalitet života u odnosu na postojanje dijabetesa, resurse (finansijski, socijalni i emotivni) kao i psihijatrijsku anamnezu.
- Treba uraditi skrining na psihosocijalne probleme kao što su depresija, anksioznost, poremećaji ishrane ili problemi sa rasuđivanjem u slučaju nepridržavanja predložene terapije.

Psihosocijalna zaštita: ADA je krajem 2016. godine objavila nove preporuke o psihosocijalnoj zaštiti osoba sa dijabetesom⁵⁴. Najznačajnije se odnose na mentalno zdravlje (depresiju, anksioznost, bipolarni poremećaj) kao važne komorbiditete koje treba procijeniti kod osoba sa dijabetesom. Postoje i nove preporuke o važnosti upućivanja kod stručnjaka za mentalno zdravlje. Takođe se preporučuje da se kod osoba sa dijabetesom uradi skrining na stres, naročito kada ciljevi tretmana nisu ispunjeni.

Spavanje i kontrola glikemije: potrebna je evaluacija kvaliteta i trajanja sna kao dijela sveobuhvatne medicinske evaluacije za osobe sa dijabetesom. Ovo se zasniva na novim dokazima koji pokazuju da su nekvalitetan san, kratak san ili dug san povezani sa suboptimalnom kontrolom glikemije⁵³.

Tabela 7. Situacije koje zahtjevaju upućivanje osobe sa dijabetesom na procjenu i liječenje kod stručnjaka za mentalno zdravlje⁵³

Ako samokontrola nakon adekvatne edukacije o dijabetesu ne daje zadovoljavajuće rezultate

Ako osoba ima pozitivan nalaz na skriningu za depresiju

U slučaju poremećaja ishrane ili poremećenih obrazaca uzimanja obroka

Ako se identifikuje namjerno izostavljanje inzulina ili oralnih lijekova koji bi izazvali gubitak težine

Ako je osoba uznemirena ili ima strah od hipoglikemije

Ako se sumnja na ozbiljnu duševnu bolest

Kod mladih osoba iz problematičnih porodica, kod ponavljanih hospitalizacija zbog dijabetičke ketoacidoze ili značajnijeg stresa

Ako osoba pokazuje znake kognitivnog oštećenja

Smanjena ili oštećena sposobnost samokontrole

Prije odlaska na bariatrijsku ili metaboličku operaciju i nakon operacije, ako procjena otkrije potrebu za podrškom za prilagođavanje

Preporuke:

Odluke o tretmanu trebaju biti blagovremene, trebaju se oslanjati na smjernice zasnovane na dokazima i saradnji sa pacijentima baziranoj na individualnim preferencama, prognozama i komorbiditetima. (B)

Zdravstveni sistemi treba da preuzmu teret liječenja i da utiču na samopozdanje pacijenata pri preporučivanju liječenja. (D)

Planovi liječenja trebaju biti usklađeni sa modelom hronične zaštite, naglašavajući produktivnu interakciju između pripremljenog proaktivnog tima i aktivno informisanog pacijenta. (A)

Sistem zdravstvene zaštite bi trebao podržati (kada je to moguće): njegu osoba sa dijabetesom na nivou multidisciplinarnog tima, učesće društvene zajednice, napraviti registre oboljelih od dijabetesa i sisteme podrške kako bi se zadovoljile potrebe pacijenata (B)

Edukacija i podrška samokontroli kod odraslih osoba sa dijabetesom tipa 2: ALGORITAM POSTUPANJA (KORAKA)

Četiri kritična vremena za procjenu, pružanje i prilagođavanje samokontrole i podrške u dijabetesu

NA DIJAGNOZI	GODIŠNJA PROCJENA EDUKACIJE, PREHRANE I EMOCIONALNIH POTREBA	KADA NOVI KOMPLICIRAJUĆI FAKTOR OMETA SAMOKONTROLU	KADA SE DOGAĐA PROMJENA U NIVOU ZDRAVSTVENE ZAŠTITE
PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA / ENDOKRINOLOZI / KLINIČKI TIM ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU: FOKUSNA POLJA I KORACI DJELOVANJA			
<ul style="list-style-type: none"> * Odgovoriti na pitanja i pružiti emocionalnu podršku u vezi sa dijagnozom * Obezbjediti pregled ciljeva tretmana i liječenja * Učiti vještine preživljavanja kako bi se riješili neposredni zahtjevi (sigurna upotreba lijekova, tretman hipoglikemije ako je potrebno, uvođenje smjernica za prehranu) * Identifikovati i diskutovati o resursima za edukaciju i stalnu podršku * Napraviti referencu za DSME / S i medicinsku terapiju prehranom 	<ul style="list-style-type: none"> * Procijenite sve oblasti samokontrole * Evaluirati vještine rješavanja problema * Identifikovati težinu i izazove života sa dijabetesom 	<ul style="list-style-type: none"> * Identifikovati prisustvo faktora koji utiču na samokontrolu dijabetesa i postizanje ciljeva tretmana i ponašanja * Razgovarati o posljedicama komplikacija i uspjehu tretmana i samokontrole 	<ul style="list-style-type: none"> * Razviti plan tranzicije dijabetesa (promjena iz adolescentnog u adultni oblik zdravstvene zaštite) * Komunicirati o planu tranzicije sa novim članovima tima zdravstvene zaštite * Uspostaviti kontinuitet njege i DSME / S

EDUKACIJA: FOKUSNA POLJA I KORACI DJELOVANJA

- * Procijeniti kulturne uticaje, zdravstvena uvjerenja, sadašnje znanje, fizička ograničenja, podršku porodice, finansijski status, medicinsku istoriju, pismenost, sposobnost računanja kako bi se utvrdio potreban sadržaj
- * Lijekovi - izbori, djelovanje, titracija, neželjeni efekti
- * Samokontrola nivoa glukoze u krvi - kada testirati, tumačiti i koristiti profil glikemija
- * Fizička aktivnost - sigurnost, kratkoročni i dugoročni ciljevi / preporuke
- * Sprječavanje, otkrivanje i liječenje akutnih i hroničnih komplikacija
- * Prehrana - plan prehrane, planiranje obroka, kupovina hrane, priprema jela, dijeljenje hrane
- * Smanjenje rizika - prekid pušenja, njega stopala
- * Razvijanje ličnih strategija za rješavanje psihosocijalnih pitanja i zabrinutosti
- * Razvijanje ličnih strategija za promociju zdravlja i promjene ponašanja

- * Pregledati i pojačati ciljeve tretmana i potrebe samokontrole
- * Naglasiti sprječavanje komplikacija i promoviranje kvaliteta života
- * Razgovarati o tome kako prilagoditi tretman dijabetesa i samokontrolu novim životnim situacijama i konkurentnim zahtjevima
- * Podrška naporima da se održi promjena početnog ponašanja i da se nosi sa trenutnim poteškoćama

- * Obezbijediti podršku za pružanje vještina samokontrole u naporu da se odloži progresija bolesti i spriječe nove komplikacije
- * Uputiti stručnjaku za mentalno zdravlje za emocionalnu podršku, stres i depresiju vezane za dijabetes
- * Razvijati i podržavati lične strategije promjene ponašanja i zdravog suočavanja
- * Razvijati lične strategije koje odgovaraju senzornim ili fizičkim ograničenjima, prilagođavajući se novim zahtjevima za samokontrolu i promovirajući promjenu ponašanja

- * Identifikovati potrebu za adaptaciju u samokontroli dijabetesa
- * Obezbijediti podršku za nezavisne vještine samostalnog izvođenja i podizanja nivoa samopouzdanja
- * Identifikovati nivo značajnosti uključivanja drugih osoba u procesu edukacije
- * Pomoć pri uobičajenim aktivnostima i funkcionisanju u cilju poboljšanja zdravstvenog stanja
- * Povećati kvalitet života i obezbijediti emocionalnu podršku za pacijenta (i članove porodice)
- * Osigurati edukaciju za druge osobe koje su uključene u njegovu
- * Uspostaviti planove komunikacije i nadzora sa porodicom i drugim osobama educiranim za podršku u dijabetesu

Prilagođeno prema: Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Fischl AH, Maryniuk MD, Siminerio L, Vivian E. 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; *The Diabetes Educator* 2015;41:417-430; *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2015;115:1323-1334.

8. PRISTUP LIJEČENJU OSOBA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU

Uprkos modernim lijekovima koji se koriste u liječenju šećerne bolesti veliki dio oboljelih i dalje ne postiže zadovoljavajuću regulaciju glikemije, a ni ostalih metaboličkih parametara ključnih za postizanje dobre kontrole bolesti i odgađanja nastanka hroničnih komplikacija.²

Tretman osoba sa dijabetesom uključuje edukaciju, održavanje normoglikemije i smanjivanje drugih faktora kardiovaskularnog rizika, kao i evaluaciju mikro i makrovaskularnih komplikacija.

Uz uvažavanje opštih smjernica pristup je potrebno individualizirati uvažavajući starosnu dob pacijenta, očekivano trajanje života i komorbiditete. Za adekvatan tretman potrebno je da oboljeli od dijabetesa bude u središtu i zahtjeva podršku multidisciplinarnog tima.

Potrebno je da pacijent dobije edukaciju o prehrani, fizičkoj aktivnosti, optimalnoj metaboličkoj kontroli i prevenciji komplikacija.

Savremeni pristup tretmanu dijabetesa podrazumijeva:

- 1. EDUKACIJU I RASPOLAGANJE INFORMACIJAMA**
- 2. REGULACIJU GLUKOZE U KRVI I SAMOKONTROLU**
- 3. MEDIKAMENTOZNI TRETMAN**

Individualni pristup-pacijent u središtu

Podrazumijeva "omogućiti njegu koja je u skladu sa individualnim potrebama i zahtjevima pacijenta - imajući u vidu prilikom donošenja kliničkih odluka da je interes pacijenta uvijek na prvom mjestu"⁵⁵

Pristup zahtjeva:

- Procijeniti stepen motivisanosti pacijenta
- Isprobati različite terapijske režime ako je moguće

- Koristiti pomoćna sredstva pri donošenju odluka
- Zajedničko odlučivanje

Međutim, promjena životnog stila u najvećem stepenu zavisi od motivisanosti pacijenta.

Cilj liječenja: spriječiti razvoj komplikacija

- **Što ranije otkrivanje i liječenje**
- Postizanje i održavanje **glikemije** što bliže normalnoj
- **HbA1c** do 7.0%
- Postizanje i održavanje ciljnih vrijednosti **lipida**
- Postizanje i održavanje ciljnih vrijednosti **krvnog pritiska**
- Kontrola **ostalih kardiovaskularnih rizika** (pušenje, gojaznost, stres)
- Liječiti **pridružene bolesti**

Osnovni principi liječenja šećerne bolesti:

Pravilna prehrana:

- energetski unos:

BMI <18,5	idealna TT x 30 kcal,
BMI 20-25	idealna TT x 25 kcal,
BMI >25	idealna TT x 18 kcal.
- broj obroka (3-5 dnevno)
- sastav nutritijenata (ugljikohidrati: 45-60%, masti:<35%, proteini: 15-20%)

Fizička aktivnost:

- najmanje 3 dana u sedmici,
- minimalno 150 min/sedmično,

Terapijska edukacija o:

- prirodi bolesti
- samostalnom uzimanju terapije
- samokontroli

Za pacijente sa dijabetesom tipa 2 koji imaju prekomjernu tjelesnu masu (BMI ≥ 25 do 29,9 kg/m²) ili su gojazni (BMI ≥ 30 kg/m²) treba insistirati na smanjenju kalorijskog unosa i povećanoj fizičkoj aktivnosti da bi se postiglo smanjenje tjelesne mase. Poboljšanje glukoregulacije usljed smanjena tjelesne mase je povezano sa djelimičnom korekcijom dvije glavne abnormalnosti u dijabetesu tipa 2: inzulinskoj rezistenciji i oštećenoj sekreciji inzulina.

PREVENCIJA I ODLAGANJE DIJABETESA TIPA 2⁵⁶

Pacijenti sa predijabetesom trebaju biti upućeni na intenzivni program edukacije o prehrani i fizičkoj aktivnosti koji se pridržava principa DPP-a, a cilj je redukcija tjelesne mase od 7% i povećanje umjerene fizičke aktivnosti na najmanje 150 min/sedmično (A)

Kod osoba sa predijabetesom, posebno onih sa BMI > 35 kg/m², kod starijih od 60 godina, kod žena sa predhodnim gestacijskim dijabetesom (GDM), te kod osoba sa rastućim HbA1c uprkos promjeni životnog stila, treba preporučiti terapiju metforminom za prevenciju dijabetesa tipa 2 (A)

Kod osoba sa predijabetesom potreban je godišnji monitoring za razvoj dijabetesa. (D)

Predlaže se skrining i tretman modificirajućih faktora rizika za KVB. (B)

Za edukaciju i podršku za razvoj i održavanje ponašanja koja mogu spriječiti ili odložiti pojavu dijabetesa kod osoba sa predijabetesom pogodni su DSME i DSMS programi (B)

Tehnološki podržani alati mogu biti korisni elementi efikasne modifikacije načina života kako bi se spriječio dijabetes (B)

9. TRETMAN PROMJENOM NAČINA ŽIVOTA

Terapija prehranom

Ciljevi terapije prehranom⁵⁷:

1. Promovisati i podržati zdrave načine prehrane, naglašavajući varijacije nutrijenata u porcijama odgovarajuće veličine i načinima pripreme, kako bi poboljšali zdravlje i:
 - postigli i održali ciljeve tjelesne mase
 - postigli individualne ciljeve glikemije, krvnog pritiska i lipida
 - odložili ili spriječili komplikacije dijabetesa
2. Potrebno je definisati potrebe prehrane na bazi ličnih i kulturnih preferencija, zdravstvene pismenosti, pristupu zdrave hrane, spremnosti i sposobnosti da se prave promjene u ponašanju i savladavanju prepreka tokom promjena.
3. Naučiti biti zadovoljan načinom prehrane bez osuđujućih poruka o izboru hrane.
4. Obezbjediti praktične tehnike za razvoj zdravog načina konzumiranja hrane, bez fokusiranja na pojedinačne makronutrijente, mikronutrijente ili pojedinačne namirnice.

Efikasnost terapije prehranom:

- **Individualizacija programa tretmana preporučuje se svim osobama sa dijabetesom tipa 1 i tipa 2 (A)**
- **Za osobe sa dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 na fleksibilnom inzulinskom programu, edukacija o brojanju ugljikohidratnih jedinica i u nekim slučajevima, procjena unosa masti i proteina može poboljšati kontrolu glikemije (A)**
- **Za osobe na fiksnom inzulinskom režimu, konzistentan obrazac unošenja ugljikohidrata može dovesti do poboljšane glikemijske kontrole i smanjenog rizika od hipoglikemije (B)**

- **Favoriziranje izbora zdrave hrane i kontrole veličine porcija može biti korisno za osobe sa dijabetesom tipa 2 koje ne uzimaju inzulin, koje imaju ograničenu zdravstvenu pismenost ili ograničenu sposobnost računanja, te osobe koje su starije i sklone hipoglikemiji (B)**
- **Obzirom da terapija dijabetesa prehranom može dovesti do smanjenja troškova (B) i poboljšanja ishoda (npr. smanjenje HbA1c) (A), edukaciju o tretmanu prehranom treba adekvatno da refundira zdravstveno osiguranje. (D)**

Preporuke: Energetski balans:

- Kod gojaznih i osoba sa povišenom tjelesnom težinom koje imaju dijabetes tipa 2, ili predijabetes gdje se kombinacijom modifikacije načina života i smanjenjem unosa kalorija postiže skroman gubitak težine, preporučuju se interventni programi za olakšavanje procesa postizanja energetskog balansa. (A)

Preporuke: Obrazac prehrane:

- Raspodjelu makronutrijenata treba individualizirati, vodeći računa o ukupnim kalorijskim i metaboličkim ciljevima (D)
- Treba savjetovati uzimanje ugljikohidrata iz cjelovitih zrna, povrća, voća, mahunarki i mliječnih proizvoda, sa naglaskom na hranu sa većim sadržajem vlakana i nižim glikemijskim indeksom, u odnosu na druge izvore, posebno one koji sadrže šećere (B)
- Osobe sa dijabetesom i one koje su u povećanom riziku za dijabetes, trebalo bi da izbjegavaju napitke zaslađene šećerom, kako bi kontrolisali tjelesnu težinu i smanjili rizik za KVB i masnu jetru (B), te bi trebalo da minimiziraju unos hrane sa dodatkom šećera (A)
- Raznolikost obrazaca u prehrani je prihvatljiva za tretman dijabetesa tipa 2 i predijabetesa, uključujući mediteransku, DASH i biljnu dijetu (B)

Preporuke: Proteini:

Kod osoba sa dijabetesom tipa 2, unos proteina povećava odgovor inzulina bez povećanja koncentracije glukoze u plazmi. Prema tome, izvore

ugljikohidrata sa visokim sadržajem proteina ne bi trebalo koristiti za liječenje ili prevenciju hipoglikemije (B)

Preporuke: Masti:

- Plan ishrane baziran na mediteranskoj dijeti bogatoj mononenasićenim mastima može poboljšati metabolizam glukoze i smanjiti rizik od KVB, te može biti efikasna alternativa dijeti sa niskim sadržajem masti (B)
- U ishrani se preporučuje hrana koja sadrži duge lance ω -3 masne kiseline, kao što su masna riba, orasi, kako bi se spriječila ili tretirala KVB (B).

Preporuke: Mikronutrijenti i biljni suplementi:

- Nema jasnih dokaza da dijetetska suplementacija sa vitaminima, mineralima, biljkama ili začinama može poboljšati dijabetes. (C)

Preporuke: Alkohol:

- Odrasli sa dijabetesom mogu konzumirati alkohol umjereno (ne više od jednog pića dnevno za odrasle žene i ne više od dva pića dnevno za odrasle muškarce) (C)
- Uzimanje alkohola kod osoba sa dijabetesom može povećati rizik od hipoglikemije, posebno ako uzimaju inzulin ili inzulinske sekretagoge. Neophodna je edukacija o prepoznavanju i tretmanu odložene hipoglikemije (B)

Preporuke: Natrij:

- Kao i opšta populacija, osobe sa dijabetesom trebaju da ograniče unos natrija na manje od 2.300 mg/dan, uz dodatno ograničenje za osobe koje uz dijabetes imaju i hipertenziju (B)

Preporuke: Nenutritivni zaslađivači:

- Upotreba nenutritivnih zaslađivača može smanjiti unos kalorija i ugljikohidrata. Nenutritivni zaslađivači su obično bezbjedni za upotrebu u okviru definisanih prihvatljivih dnevnih unosa (B)

Preporuke: Fizička aktivnost

- Djeca sa dijabetesom/predijabetesom trebaju imati fizičku aktivnost najmanje 60 min dnevno (B)
- Većina odraslih osoba sa dijabetesom tipa 1 (C) i tipa 2 (B) trebaju imati umjerenu fizičku aktivnost najmanje 150 minuta sedmično (najmanje 3 dana sedmično; bez vježbanja 2 dana uzastopno). Kraće trajanje (minimum 75 min/sedmično) fizičke aktivnosti jačeg intenziteta može biti dovoljno za mlađe i osobe u dobroj fizičkoj kondiciji.
- Svi odrasli, a naročito oni sa dijabetesom tipa 2, trebalo bi da smanje vrijeme provedeno u svakodnevnom sedentarnom načinu života. (B) Produženo sjedenje treba prekidati svakih 30 minuta, posebno kod odraslih sa dijabetesom tipa 2 (C)
- Treninzi za fleksibilnost i balansiranje se preporučuju 2-3 puta sedmično za starije osobe sa dijabetesom. Joga i tai chi mogu biti uključeni na osnovu individualnih preferenci kako bi povećali fleksibilnost, mišićnu snagu i ravnotežu (C)

Poboljšanje postignuto promjenom načina prehrane i uvođenjem fizičke aktivnosti je dokazano u brojnim studijama.⁵⁸⁻⁶⁰ Intenzivnim promjenama načina života (smanjenje tjelesne mase, povećana fizička aktivnost i zdrava prehrana) smanjen je dugoročni rizik za dijabetes.⁵⁸⁻⁶⁰

Preporuke: Prestanak pušenja

- Savjetovati sve pacijente da ne koriste cigarete i druge duhanske proizvode (A) ili e-cigarete (D).
- Uključiti savjetovanje za prekid pušenja i druge oblike liječenja kao rutinski dio zdravstvene zaštite u dijabetesu (B)

Preporuke: Psihosocijalna njega

- Psihosocijalnu njegu treba pružiti svim osobama sa dijabetesom, sa ciljem optimizacije zdravstvenih ishoda i kvalitete života (A)
- Psihosocijalni skrining i praćenje uključuju:
 - Stav
 - Očekivanja od medicinskog tretmana i ishod
 - Afekti/raspoloženje
 - Kvalitet života (QOL)
 - Resursi - finansijski, socijalni i emocionalni
 - Psihijatrijska anamneza
- Treba evaluirati simptome stresa, depresije, anksioznosti, poremećaja u ishrani i kognitivnih oštećenja uz pomoć odgovarajućih standardizovanih i validnih tehnika prilikom inicijalne posjete, u periodičnim intervalima ili kada postoji promjena u bolestima, tretmanu odnosno životnoj okolnosti (B)
- Razmotriti skrining starijih odraslih osoba (starijih od ≥ 65 godina) sa dijabetesom za kognitivno oštećenje i depresiju. (B)

Stres u dijabetesu je vrlo čest i različit od drugih psiholoških poremećaja. Primarno je riječ o negativnoj psihološkoj reakciji vezanoj za emocionalno opterećenje tretmanom zahtjevnih hroničnih bolesti.

- **Preporuka:** Kod osoba sa dijabetesom zbog dijabetičkog stresa potreban je rutinski nadzor, posebno kada ciljevi tretmana nisu ispunjeni i/ili na početku razvoja hroničnih komplikacija dijabetesa (B)

10. CILJEVI GLIKEMIJSKE KONTROLE

Procjena glikemijske kontrole⁶¹

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

1. Samostalno praćenje glukoze u krvi (SMBG)
2. HbA1c

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

Preporuke: Monitoring glukoze

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

Kada se preporuča 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 (D)

Većina pacijenata sa više doza inzulina ili terapijom insulinske pumpe trebaju raditi SMBG (B):

- 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 inzulinskim režimima je korisno sredstvo za sniženje HbA1c kod izabranih odraslih osoba (starosne dobi ≥ 25 godina) sa dijabetesom tipa 1 (A)

Iako su dokazi za sniženje HbA1c-a značajno manji kod djece, tinejdžera i mlađih odraslih osoba, CGM može biti koristan u navedenim grupama. Uspjeh je u skladu sa pridržavanjem uputa o upotrebi (B)

CGM može biti dodatni alat za SMBG kod osoba koje ne prepoznaju hipoglikemije i/ili sa čestim hipoglikemijskim epizodama (C)

Obzirom na varijabilno pridržavanje CGM-a, potrebno je procijeniti individualnu spremnost oboljelog za kontinuiranu upotrebu CGM-a prije preporučivanja istog (D)

Kod preporuke CGM-a neophodna je detaljna edukacija o dijabetesu, obuka i podrška za optimalnu implementaciju CGM-a i kontinuiranu upotrebu (D)

Preporuke: HbA1c testiranje

- HbA1c testirati najmanje 2 puta godišnje kod pacijenata koji ispunjavaju ciljeve tretmana (imaju stabilnu kontrolu glikemije). (D)
- HbA1c testirati kvartalno (na 3 mjeseca) kod pacijenata čija se terapija promjenila ili ne ispunjavaju glikemijske ciljeve (D)

Preporuke: glikemijski ciljevi kod odraslih

- Optimalan cilj HbA1c za većinu odraslih osoba, izuzev trudnica je <7.0% (53 mmol/mol). (A)
- Razmotriti strožije ciljeve (npr. <6.5%) za odabrane pacijente ako se isti postigne bez značajnih hipoglikemija ili drugih štetnih efekata. (C) To su osobe mlađe životne dobi, kraćeg trajanja bolesti, dužeg očekivanog životnog vijeka i bez prisutnih kardiovaskularnih bolesti (C).
- Razmotriti manje stroge ciljeve HbA1c (npr. <8.0%) za pacijente sa anamnezom za teške hipoglikemije, ograničenog očekivanog trajanja života ili drugih stanja koja otežavaju postizanje HbA1c <7.0% (B). Posebno je važno, ako se kod takvih pojedinaca opšti ciljevi regulacije glikemije teško postižu uprkos: primjerenoj edukaciji samog oboljelog i članova uže porodice i/ili drugih osoba koje svakodnevno brinu o oboljelom, odgovarajućoj samokontroli glikemije i primjeni efikasnih doza više hipoglikemika, uključujući i inzulin (B).⁶²

Da bi se postigao $HbA1c \leq 7.0\%$, osobe sa dijabetesom treba da imaju za cilj:

- Glikemiju natašte (FPG) ili preprandijalno od 4.4-7.2 mmol/L i postprandijalni nivo glukoze (PPG) od 5.0-10.0 mmol/L za dijabetes tipa 1 (B) i za dijabetes tipa 2 (B)
- Ako se ciljna vrijednost $HbA1c$ od $\leq 7.0\%$ ne može postići sa PPG od 5,0-10,0 mmol/L, potrebno je dalje smanjenje PPG na 5.0-8.0 mmol/L za dijabetes tipa 1 (D) i za dijabetes tipa 2 (D).

Tabela 8. Preporuke za glikemijske ciljeve za odrasle osobe sa dijabetesom izuzev trudnica

HbA1c	<7.0%*
Preprandijalni nivo glukoze u plazmi	<4,4-7,2 mmol/L (<80-130 mg/dL)*
Postprandijalni nivo glukoze u plazmi	< 10 mmol/L (<180 mg/dL)*

*Ciljeve treba individualizirati (slika 1)

Više ili manje strogi glikemijski ciljevi mogu biti odgovarajući za pojedinačne pacijente.

Ako se ciljevi $HbA1c$ ne ispune uprkos postizanju ciljeva preprandijalne glukoze potrebno je pažnju usmjeriti na postizanje ciljeva za postprandijalnu glukozu.

Preporuke: Hipoglikemija

Osobe sa rizikom za hipoglikemiju treba pitati za simptomatsku i asimptomatsku hipoglikemiju pri svakoj kontroli (C).

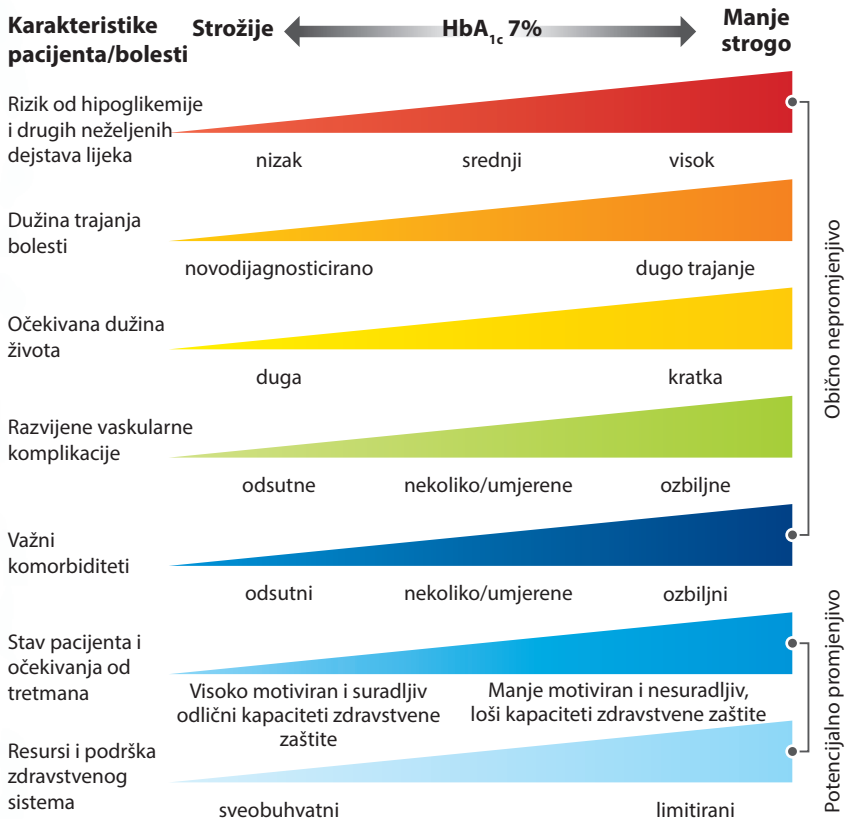
Za svjesne osobe sa glikemijom <3.9 mmol/l (<70 mg/dl) preferira se terapija sa 15-20 g glukoze. (D)

Glukagon treba preporučiti osobama sa povećanim rizikom od klinički značajne hipoglikemije, definisane kao glukoza u krvi <3.0 mmol/l (<54 mg/dl). (D)

Neprepoznavanje hipoglikemije ili jedna ili više epizoda teške hipoglikemije zahtjeva reevaluaciju terapijskog režima (D).

Kod pacijenata koji su na inzulinskoj terapiji a ne prepoznaju hipoglikemije ili su imali epizodu teške hipoglikemije, neophodno je ublažiti glikemijske ciljeve, kako bi se izbjegle dalje hipoglikemije (A).

Ukoliko kliničari, pacijenti i njegovatelji kod pacijenta uoče nisku spoznaju i/ili opadanje spoznaje preporučuje se kontinuirana procjena kognitivne funkcije uz posebnu pažnju za rizik od hipoglikemije (B)



ADA = American Diabetes Association; EASD = European Association for the Study of Diabetes.

Slika 1. Faktori koji utiču na određivanje ciljnih vrijednosti u regulaciji glikemije.⁵⁵
(prilagođeno)

HbA1c i kardiovaskularni ishodi

- DCCT: Trend ka manjem riziku od KVB događaja sa intenzivnom glikemijskom kontrolom (dijabetes tipa 1)
- EDIC: redukcija rizika od nefatalnog infarkta miokarda, moždanog udara ili KVB smrti za 57% (dijabetes tipa 1)
- UKPDS: neznatno smanjenje KVB događaja (dijabetes tipa 2).
- ACCORD, ADVANCE, VADT nema značajne redukcije KVB ishoda uz intenzivnu kontrolu glikemije (dijabetes tipa 2)

Redukcija HbA1c ispod ili oko 7.0% dokazano smanjuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, a postizanje tih ciljnih vrijednosti odmah nakon postavljanja dijagnoze omogućava dugoročno smanjenje pojave makrovaskularnih komplikacija. Rezultati kliničkih ispitivanja su potvrdili da smanjenje hiperglikemije smanjuje pojavu i progresiju mikrovaskularnih komplikacija.^{63,64} 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.⁶⁵ Zajedničke smjernice ADA-e i EASD-a takođe preporučuju snižavanje HbA1c do 7.0% kod većine oboljelih kako bi se smanjila učestalost mikrovaskularnih komplikacija.⁶⁴ To se može postići održavanjem prosječne koncentracije glukoze u plazmi u vrijednostima od približno 8,3 do 8,9 mmol/l.^{66,67}

Analize rezultata velikih kliničkih studija pokazale su da osobe sa početnim vrijednostima HbA1c nižim od 8.0% i bez kardiovaskularnih bolesti u anamnezi, mogu ostvariti navedenu kliničku korist.^{68,69} Stoga i smjernice vodećih stručnih društava izdvajaju navedenu grupu osoba sa šećernom bolešću kao onu kod koje će intenzivirani pristup u liječenju sa strožim ciljevima regulacije glikemije donijeti najviše koristi.^{70, 71} Za razliku od navedenog, kod osoba sa dužim trajanjem bolesti, kao i onih starije životne dobi sa prisutnim komorbiditetima, ne mogu se ostvariti prednosti intenzivne regulacije glikemije.^{70, 72} Navedeni dokazi potvrđuju važnost individualnog pristupa osobama sa šećernom bolešću.

Pri izboru najpovoljnijeg pristupa, nužno je dobro procijeniti prednosti regulacije glikemije i sve potencijalne rizike uzimajući u obzir negativne efekte lijekova za liječenje šećerne bolesti, posebno rizik od hipoglikemije.^{68, 73,74} Potencijalna korist smanjenja rizika od hipoglikemije je višestruka. Teška hipoglikemija sama po sebi je povezana sa većim morbiditetom i mortalitetom,

a označava i prepreku postizanju optimalne kontrole glikemije te zato može smanjiti odbrambene mehanizme vaskularnih komplikacija koje dobra kontrola glikemije omogućava.^{75,76} Blage hipoglikemije relativno su česte kod oboljelih od dijabetesa tipa 2, a učestalost teških hipoglikemija je povezana sa trajanjem bolesti i sa vrstom terapije.^{77,78} Hipoglikemija i strah od nje, bitno utiču na zdravlje oboljelih; hipoglikemija narušava kognitivne funkcije i važan je faktor u nastanku demencije u oboljelih od dijabetesa tipa 2.^{79,80}

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti kod osoba sa šećernom bolešću.⁸¹ 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.⁸²⁻⁸⁴

Patofiziološki mehanizmi odgovorni za kardiovaskularne promjene u osoba sa dijabetesom su složeni. Oni uključuju inzulinsku rezistenciju, hiperinzulinemiju, 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.⁸⁵

U trenutku postavljanja dijagnoze dijabetesa tipa 2 nerijetko je u oboljelih već prisutna i kardiovaskularna bolest. Podaci upućuju na to da se ona razvije u više od 60% oboljelih.⁸⁵ Stoga, procjeni kardiovaskularnog rizika kod osoba kod kojih su primjećene ganične vrijednosti glikemije treba dati veći prioritet, odnosno kod osoba sa prisutnom kardiovaskularnom bolešću treba dodatno razmotriti ganične vrijednosti glikemije kao kriterij za postavljanje dijagnoze.⁸⁵ Procjena kardiovaskularnog rizika važna je i prilikom izbora lijekova za liječenje šećerne bolesti. Nuspojave lijekova (osobito hipoglikemija i porast tjelesne mase) klinički su važne za oboljelu osobu, jer mogu dodatno povećati kardiovaskularni rizik.⁸⁵ Noviji lijekovi za liječenje šećerne bolesti zbog toga prolaze dodatne regulatorne provjere prije i/ili nakon puštanja u promet radi utvrđivanja kardiovaskularne sigurnosti. Gornja granica procijenjenog omjera rizika od kardiovaskularnih događaja mora biti manja od 1.3 (engl. hazard ratio – HR) u 95%-tnom intervalu pouzdanosti.⁸⁶ Faktore koje treba uzeti u obzir pri izboru ciljnih vrijednosti regulacije glikemije za određenog pacijenta prikazani su na slici 1. Saradnju pacijenta, njegovo psihičko, socijalno i fizičko stanje svakako treba uzeti u obzir, jer postizanje bilo kojeg stepena kontrole glikemije zahtijeva aktivno učešće i predanost oboljele osobe.⁵⁵ Osim toga, sve navedeno, uz podršku zdravstvenog sistema/porodice/zajednice, stvara skupinu faktora koji se mogu poboljšati (ili pogoršati) tokom vremena. Dakle, to su jedini faktori na koje možemo uticati pa je izuzetno važno da ljekar potiče saradnju

pacijenta uz pomoć terapijske edukacije. Nadalje, treba pokušati optimizirati zdravstvenu zaštitu tako da je podrška zdravstvenog sistema sveobuhvatna kako bi i oboljelim osobama sa ograničenim finansijskim mogućnostima bili omogućeni postizanje optimalne regulacije bolesti i izostanak ili odgađanje razvoja hroničnih komplikacija. Ostali faktori, kao što su starosna dob, životni vijek, komorbiditet, rizici i posljedice nuspojava lijekova, više su ili manje nepromjenjivi, ali ih svakako treba imati na umu.

11. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA DIJABETESA⁸⁷

Preporuke: Farmakološka terapija za dijabetes tipa 1

- Većinu oboljelih od dijabetesa tipa 1 treba liječiti višestrukim dnevnim injekcijama prandijalnog inzulina i bazalnog inzulina ili kontinuiranom subkutanom inzulinskom infuzijom (CSII). (A)
- Osobe koji su uspješno koristile CSII uz postizanje ciljnih vrijednosti HbA1c (<7.0%), trebalo bi da imaju mogućnost korištenja CSII i u odrasloj dobi bez starosnog limita (D)
- Razmotriti edukaciju osoba sa dijabetesom tipa 1 o odgovarajućoj prandijalnoj dozi inzulina u odnosu na unos ugljikohidrata, preprandijalni nivo glukoze i predviđenu fizičku aktivnost (D)
- Većina osoba sa dijabetesom tipa 1 treba da koristi analoge inzulina kako bi smanjili rizik od hipoglikemije (A)

Indikacije za CSII "Dawn phenomen":

Česte hipoglikemije, stalno prisutan „dawn phenomenon“, potreba za fleksibilnijim načinom aplikacije inzulina (osobe koje često putuju, poslovi koji su sa aspekta sigurnosti vrlo osjetljivi, trudnice)

Pramlintid (odobren za tretman dijabetesa tipa 1 od strane FDA) je analog amilina, koji odlaže pražnjenje želuca, produžava osjećaj sitosti, smanjuje pankreasnu sekreciju glukoze, dovodi do redukcije težine, smanjuje dozu inzulina, zahtjeva redukciju doze prandijalnog inzulina radi smanjivanja rizika od teških hipoglikemija.

Pankreas i transplantacija ostrvaca endokrinog pankreasa može normalizovati nivo glukoze, ali zahtjeva doživotnu imunosupresiju.

Transplantacija pankreasa kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 provodi se:

- uporedo sa transplantacijom bubrega
 - nakon transplantacije bubrega i
 - kod pacijenata sa ponavljanom ketoacidozom ili teškim hipoglikemijama.
- Transplantacija ostrvaca endokrinog pankreasa primjenjuje se samo ako su obezbjeđeni vrlo složeni uslovi pripreme, sprovođenja i praćenja.

Terapijski pristup u dijabetičkoj ketoacidozi. Dijabetička ketoacidoza predstavlja najučestaliju i najtežu akutnu komplikaciju dijabetesa, sa visokom stopom morbiditeta. Karakteristična simptomatologija praćena hiperketonemijom, hiperglikemijom i metaboličkom acidozom je ujedno i klinička definicija oboljenja. Dijagnostički kriteriji: glikemija >14 mmol/l, pH krvi <7.3 , nivo bikarbonata <15 mEq/l, ketonurija ili ketonemija.

Preporuke:

- Terapijski pristup u dijabetičkoj ketoacidozi zahtjeva hospitalizaciju pacijenta u jedinici intenzivne njege. (B)
- Za uspješan terapijski pristup u dijabetičkoj ketoacidozi neophodna je dobra i pravilna kliničko-biohemijska opservacija pacijenta koja podrazumijeva i pribavljanje adekvatnih analiza u krvi i mokraći. (B)
- Terapijski pristup u dijabetičkoj ketoacidozi podrazumjeva: dobru intravensku rehidraciju; nadoknadu elektrolita; aplikaciju inzulina. (B)
- Adekvatna rehidracija i nadoknada elektrolita je vitalni terapijski pristup u dijabetičkoj ketoacidozi. Nadoknada tekućina i elektrolita mora da se vrši lagano, u dužem vremenskom periodu, jer nije cilj postići normoglikemiju momentalno. (B)
- U toku terapije dijabetičke ketoacidoze obavezno je pratiti EKG ako je kalij <3 ili >6 mmol/L. (C)
- U terapiji dijabetičke ketoacidoze treba obavezno primijeniti kontinuiranu intravensku infuziju kratkodjelujućeg inzulina. (A)
- U liječenju dijabetičke ketoacidoze nadoknada bikarbonata se primjenjuje samo ako je nivo standardnih bikarbonata <8 mmol/l ili je pH <7.0 . (B)

Preporuke za tretman ketoacidoze kod djece i mlađih osoba:

1) Rehidracija:

- Glikemija > 16,0mmol/l ----NaCl 0.9%
- Glikemija 11-16 mmol/l ----NaCl 0.9% + 5 % glukoza
- Glikemija < 11 mmol/l ----NaCl 0.9% + 10 % glukoza

- Nadoknada tečnosti u odnosu na tjelesnu masu i vrijeme:

Djeca tjelesne mase do 30 kg

- I sat 15 ml / kg t.m./ h
- I – XII sat 8 ml / kg t.m./ h
- XIII - XXIV sat 5 ml / kg t.m./ h

Djeca tjelesne mase iznad 30 kg

- I sat 15 ml / kg t.m./ h
- I – VI sat 8 ml / kg t.m./ h
- VII – XII sat 5 ml / kg t.m./ h
- XIII - XXIV sat 3 ml / kg t.m./ h

2) Inzulin

- Glikemija > 16,0mmol/l --- 0.1 i.j. / kg / h u infuziji
- Glikemija < 16,0mmol/l --- 0.05 i.j. / kg / h u infuziji
- pH > 7,3 --- 0.25 i.j. / kg s.c.

3) Kalij

nakon uspostavljanja diureze dati:

- I – XII sat 4 mmol/l KCl / 100 ml infuzije
- XIII – XXIV sat 6 mmol/l KCl / 100 ml infuzije

4) Bikarbonati

- samo kada je pH < 6,9, sa znacima teškog šoka
- 8,4% NaHCO₃ po formuli: 0,3 X t.m. (kg) X ekces baza/2

Smjernice – kako reagovati u pravo vrijeme

- Rana dijagnoza i uvođenje terapije ($HbA1c \geq 7.0\%$)
 - Postići i održati dobru kontrolu glikemije ($HbA1c < 7.0\%$)
 - Dodati druge lijekove i promijeniti terapiju
- Kada je nivo $HbA1c \geq 7.0\%$:
- 1. KORAK:** Promjena životnih navika + metformin
 - 2. KORAK:** Dodati drugi lijek – pioglitazon, DPP-4 inhibitor, SU, GLP1 analozi, inzulin
 - 3. KORAK:** Pojačati i kombinovati terapiju
- Kontrola drugih faktora rizika (hipertenzija, hiperlipoproteinemija, pušenje..)

Preporuke: Farmakološka terapija za dijabetes tipa 2

- Preporučuje se da prvi lijek izbora u farmakološkom liječenju dijabetesa tipa 2 bude metformin ako nije kontraindikovano i ako se dobro podnosi (A).
- Predlaže se razmotriti primjenu metformina u formulaciji sa produženim oslobađanjem u pacijenata kod kojih metformin nije kontraindicirano, a loše se podnosi (B).
- Preporučuje se dodati drugi oralni hipoglikemik, agonist GLP-1-receptora ili inzulin oboljelima u kojih nakon 3 mjeseca liječenja jednim oralnim hipoglikemikom u punoj dozi nije postignuta ciljna vrijednost glikoziliranog hemoglobina (A).
- Predlaže se izbor farmakoterapije prilagoditi potrebama i mogućnostima osobe oboljele od šećerne bolesti, uzimajući u obzir efekat regulacije glikemije, komorbiditete, cijenu, uticaj na tjelesnu masu i rizik od hipoglikemije (D).
- Predlaže se razmotriti uvođenje inzulinske terapije sa drugim lijekovima ili bez njih u osoba sa novodijagnostikovanom šećernom bolešću sa visokim vrijednostima glikemije (>16.7 mmol/l) ili glikoziliranog hemoglobina ($HbA1c \geq 10\%$) (D).
- Preporučuje se, zbog progresivne prirode bolesti, ne odlagati primjenu inzulina u osoba sa šećernom bolešću tipa 2 koje ne postizu ciljne vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (B).

- Predlaže se uvesti jednu ili dvije injekcije na dan bazalnog inzulina oboljelima koji ne postižu ciljne vrijednosti glikemije kombinacijom oralnih hipoglikemika u punoj dozi (C).
- Predlaže se intenzivirati liječenje inzulinom, dodajući brzodjelujuće inzulinske analoge, oboljelima sa urednom glikemijom natašte, ali s visokim vrijednostima glikoziliranog hemoglobina (B).
- Predlaže se uvesti agoniste GLP-1-receptora u terapiju oboljelima koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu i ne postižu ciljne vrijednosti glikemije kombinacijom oralnih hipoglikemika u punoj dozi ili u kombinaciji sa bazalnim inzulinom (B).
- Predlaže se intenziviranje inzulinske terapije primjenom bazal-bolus šeme liječenja za oboljele koji ne postižu ciljne vrijednosti glikemije kombinacijom bazalnog inzulina, prandijalnog ili predmješanog, odnosno bazal-oral šeme liječenja (B).

Novе preporuke: Farmakološka terapija za dijabetes tipa 2

- Dugotrajna upotreba metformina može biti povezana sa biohemijskim deficitom vitamina B12, te kod pacijenata liječenih metforminom periodično treba mjeriti nivo vitamina B12, posebno kod onih sa anemijom ili perifernom neuropatijom (B)
- Kod pacijenata sa dugogodišnjim suboptimalno kontrolisanim dijabetesom tipa 2 i utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću, treba razmotriti uključenje empagliflozina ili liraglutida jer se pokazalo da isti smanjuju kardiovaskularni i ukupni mortalitet kada se doda standardnoj njezi. Trenutne studije istražuju kardiovaskularne prednosti drugih preparata u ovim klasama lijekova (B)
- Preporuke kombinovane injekcione terapije za dijabetes tipa 2 su promjenjene kako bi pokazale neinferiornost bazalnog inzulina plus agonista GLP-1 receptora u odnosu na bazalni inzulin plus brzodjelujući inzulin ili dvije dnevne injekcije premix inzulina, kao i studije koje pokazuju neinferiornost premix analognog inzulina koji se aplicira tri puta dnevno u odnosu na bazal-bolus terapiju.

Lijekovi za liječenje dijabetesa tipa 2

Lijekovi koji se danas koriste u liječenju dijabetesa tipa 2 mogu se podijeliti u tri osnovne grupe: β -citotropni lijekovi, ne- β -citotropni lijekovi i inzulinski preparati. Prema mehanizmu djelovanja oralnih hipoglikemika i ostalih neinzulinskih lijekova razlikuje se grupa lijekova koja stimulira β -ćelije na lučenje inzulina – β -citotropni lijekovi; i grupa koja hipoglikemijski efekat postiže drugim mehanizmima – ne- β -citotropni lijekovi (bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori α -glukozidaze i SGLT-2-inhibitori). Kod nekih lijekova stimulacija β -ćelija na lučenje inzulina može biti nezavisna od nivoa glukoze: u hiperglikemiji, ali i u normoglikemiji i hipoglikemiji, pa njihov efekat zavisi od funkcije β -ćelija u Langerhansovim otočićima pankreasa (derivati sulfoniluree i glinidi). Kod drugih se potiče lučenje inzulina u zavisnosti od nivoa glukoze tako da se pri niskim koncentracijama glukoze u plazmi ne izaziva hipoglikemijski efekat (agonisti GLP-1-receptora i DPP-4-inhibitori).

Oralni hipoglikemici i ostali neinzulinski lijekovi

Metformin

Pripadnik grupe bigvanida, metformin, zlatni je standard u liječenju dijabetesa tipa 2 uz redukciju tjelesne mase, dijabetičku dijetu i redovnu fizičku aktivnost. Mehanizam njegovog djelovanja uključuje redukciju proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize; zatim djeluje u mišićima povećanjem osjetljivosti na inzulini, poboljšanjem ulaska i iskorištavanja glukoze u perifernim ćelijama, te odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevima.⁸⁸ Terapijski efekat metformina linearno zavisi od doze. Najveći efekat u sniženju vrijednosti HbA1c ima doza od 2000 mg dnevno, s tim da se statistički značajan efekat postiže svim dozama od 500 mg/dan naviše. Sniženje glikemije natašte, takođe zavisi od primijenjene doze, ali je efekat statistički značajan tek nakon 1000 mg/dan. Primijenjen u monoterapiji, metformin ima snažan hipoglikemijski efekat koji je uporediv sa drugim lijekovima (derivati sulfoniluree, glitazoni)⁸⁹ ili veći nego uz primjenu drugih lijekova za liječenje šećerne bolesti (inhibitori α -glukozidaze, DPP-4-inhibitori).⁹⁰⁻⁹² U kliničkim studijama primjena metformina povezuje se ili sa stabilnom tjelesnom težinom ili sa njezinim umjerenim gubitkom.⁹³ S obzirom na to da mehanizam djelovanja nije posredovan inzulinom, hipoglikemije su vrlo rijetke.⁹⁴ Najčešće se javljaju gastrointestinalne nuspojave koje uključuju gubitak apetita, mučninu, nadutost, proljev i metalni okus u ustima. U većine oboljelih one su prolaznog karaktera i samo u oko 5% slučajeva nalažu prekid terapije.⁹⁵

Metformin u formulaciji sa produženim oslobađanjem ima sporiju apsorpciju, što se u kliničkim studijama povezuje sa boljom podnošljivošću.⁹⁶ Rijetka, ali najteža nuspojava je laktična acidoza.⁹⁷ Primjena je kontraindikovana u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi, stanjima koja mogu izazvati tkivnu hipoksiju poput srčanog ili respiratornog zatajavanja, nedavno preboljelog infarkta miokarda, šoka, u jetrenoj insuficijenciji, akutnoj alkoholnoj intoksikaciji, alkoholizmu.⁹⁸ Iako se kontraindikacija odnosi i na bubrežno zatajivanje ili poremećaj funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min), odnosno i na sva stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput dehidracije, teške infekcije i šoka, rezultati analize kohortnih opservacijskih studija pokazali su da je opravdano korigovati granicu oštećenja funkcije bubrega za primjenu metformina.⁹⁹ Posebno je to važno zbog činjenice da bi se, uz tako stroge granice, velikom broju oboljelih kojima je korisna, uskratila ova vrsta terapije.¹⁰⁰⁻¹⁰² U skladu s tim, novije preporuke idu u smjeru da se u osoba sa umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30-59 mL/min/1,73m²) može preporučiti metformin uz eventualno prilagođavanje doze i praćenje bubrežne funkcije. Kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) postoji apsolutna kontraindikacija za primjenu metformina.¹⁰³

Tiazolidindioni

Tiazolidindioni (glitazoni) su grupa oralnih hipoglikemika sa kombinovanim mehanizmom djelovanja. Aktivirajući nuklearni transkripcijski faktor (engl. peroxysome proliferator-activated receptor gamma – PPAR- γ), specifičan receptor u jezgi koji reguliše transkripciju inzulino-odgovarajućih gena, ovi lijekovi poboljšavaju osjetljivost na inzulini u masnom tkivu, mišićima i jetri, te smanjuju proizvodnju glukoze u jetri.¹⁰⁴ Imaju snažan hipoglikemijski efekat, a da ne povećavaju rizik od razvoja hipoglikemije. Odgovor na terapiju u oboljelih dugotrajniji je u poređenju sa derivatima sulfoniluree ili metforminom. Za pioglitazon je uočeno, kao sekundarni ishod u velikom kliničkom ispitivanju, da u oboljelih s prisutnom makrovaskularnom bolešću donosi korist vezanu uz kardiovaskularne događaje. Međutim, kao i povučeni roziglitazon, pioglitazon može izazvati edeme, kongestivno zatajenje srca, povećanje tjelesne mase (porast ekstraabdominalnog masnog tkiva), anemiju, makularni edem, te rijetko i teže jetreno oštećenje.¹⁰⁵ Uočeno je da pioglitazon povećava rizik od osteoporotičnih preloma kostiju, i to pretežno u postmenopausalnih žena, iako novije analize dostupnih podataka o oboljelima upućuju na povećan rizik od preloma u oba pola, što je povezano s dužinom primjene lijeka.¹⁰⁶

Povezanost karcinoma mokraćnog mjehura i primjene pioglitazona naknadnim analizama istraživanja nije dokazana, ali se posebna upozorenja i mjere opreza i dalje primjenjuju.^{107,108}

Uobičajeno, prema odobrenim preporukama, u svih osoba prije početka liječenja pioglitazonom treba provjeriti jetrene enzime. Liječenje se ne smje započeti ako su početne vrijednosti jetrenih enzima povišene ($ALT > 2,5 \times$ od gornje granice normalnih vrijednosti) ili ako postoji jetrena bolest zbog navedenog rizika od poremećaja funkcije jetre. S druge strane, postoje preporuke stručnih društava o liječenju nealkoholne jetrene steatoze primjenom pioglitazona.^{109,110} Ta je primjena kod steatoze jetre znatno povezana s porastom nivoa adiponektina. Pritom dolazi do poboljšanja histološkog nalaza steatoze jetre i smanjenja nekroinflamacije, a povoljno djeluje i na smanjenje fibroznih oštećenja jetre.

Inhibitori α -glukozidaze

Inhibitori α -glukozidaze (akarboza) nisu hipoglikemici u pravom smislu riječi jer ne djeluju direktno na patofiziologiju šećerne bolesti i ne snižavaju direktno koncentraciju glukoze u plazmi. Njihov efekat posredovan je smanjenom apsorpcijom glukoze iz tankog crijeva gdje djelomičnom inhibicijom enzima alfa-glukozidaze usporavaju razgradnju složenih šećera i time smanjuju apsorpciju iz tankog crijeva.¹¹² S obzirom na to da u debelom crijevu enzimi bakterija dodatno razgrađuju ove šećere, ipak dolazi do znatne apsorpcije glukoze. Ovi lijekovi imaju ograničen efekat u monoterapiji dijabetesa tipa 2, pa bi ih zato trebalo davati u kombinaciji s drugim oralnim hipoglikemikom. Zbog bakterijske razgradnje velike količine šećera u debelom crijevu, više od 30% bolesnika ima izražene nuspojave probavnog sistema: nadutost, vjetrove, grčeve ili proljev. Iako se nuspojave ove grupe lijekova ne čine teške, one u znatnoj mjeri mogu ometati oboljeloga u njegovim svakodnevnim aktivnostima i biti uzrok prekida liječenja.¹¹¹

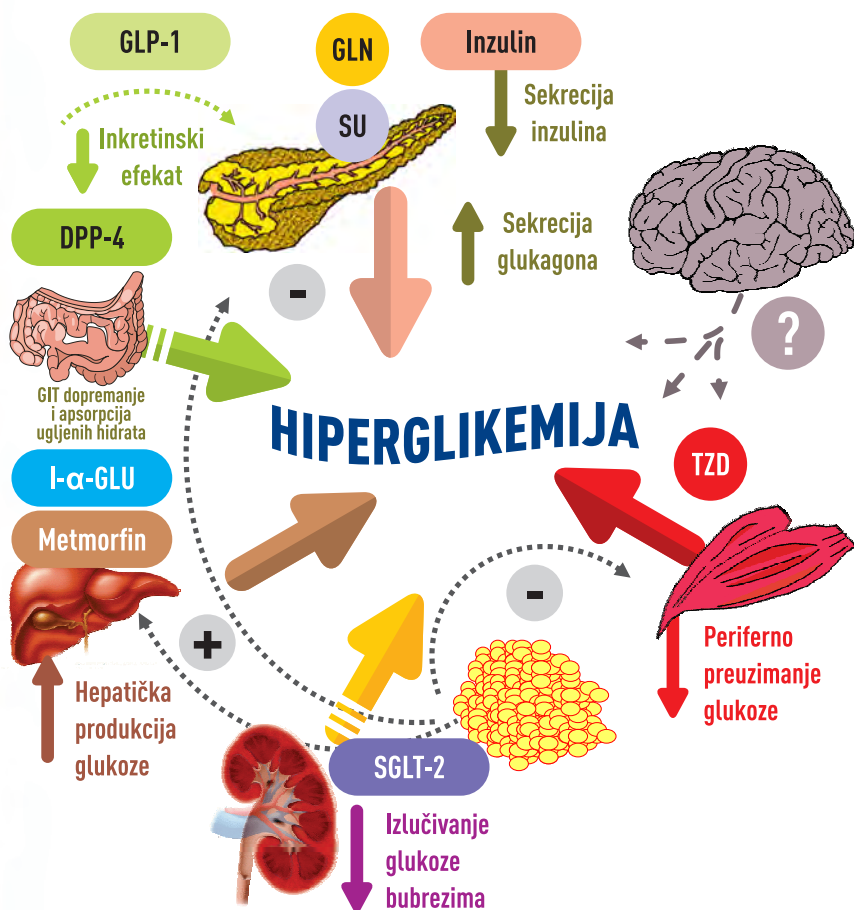
Derivati sulfoniluree i glinidi

Derivati sulfoniluree (SU) su sekretagogi inzulina koji stimulišu otpuštanje inzulina iz β -ćelija gušterače. Djelovanje lijekova iz ove grupe bazira se na stimulaciji β -ćelija na lučenje inzulina nezavisno od nivoa glukoze: u hiperglikemiji, ali i u normoglikemiji i hipoglikemiji. Prema tome, pretpostavka za njihovo djelovanje jeste postojanje očuvanih β -ćelija. Iako oni najsnažnije snižavaju

glikemiju od svih oralnih hipoglikemika,¹¹² pogoršanje funkcije β -ćelija, a time i slabljenje njihovog efekta, nastupa znatno brže nego kod primjene drugih lijekova.

Glibenklamid je stariji preparat iz ove grupe lijekova. Za njega postoje dokazi o smanjenju rizika od nastanka mikrovaskularnih komplikacija, ali opservacione studije i neke njihove metaanalize upućuju na nepovoljan efekat glibenklamida i nekih drugih preparata sulfoniluree na srce i mortalitet od bolesti srca. To je primjećeno posebno kad su navedeni lijekovi primjenjeni u kombinaciji sa metforminom, kao i kod osoba sa već postojećim srčanim bolestima, ali nije potvrđeno u kontrolisanim ispitivanjima.¹¹³ Patofiziološki procesi u pozadini ovih pojava nisu do kraja razjašnjeni, ali postoji nekoliko potencijalnih mehanizama koji mogu biti uključeni. Preparati sulfoniluree dovode do povećanja tjelesne mase, a posebno dovode do nakupljanja visceralnoga masnog tkiva.¹¹⁴ Nakupljanje visceralne masti povećava inzulinsku rezistenciju, negativno utiče na druge faktore rizika (lipidni profil, visoko osjetljivi C-reaktivni protein (hs-CRP), dovodi do povišenog arterijskog krvnog pritiska i znatnog porasta kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Količina visceralnog masnog tkiva izmjerena kompjuterizovanom tomografijom nezavisan je prediktor bolesti koronarnih arterija.¹¹⁵ Derivati sulfoniluree stimulišu β -ćelije i na lučenje proinzulina.

GLAVNI PATOFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI U TIPU 2 DIJABETESA I DJELOVANJE POJEDINIH VRSTA LIJEKOVA



SU: sulfonilureja; GLN: glinidi; TZD: tiazolidindioni; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; I-α-GLU: inhibitori α-glukozidaze; GLP-1: agonisti glukagonu sličnog peptida-1; SGLT-2: inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2. Prilagođeno iz: Inzucchi SE, Sherwin RS u Cecil Medicine 2011.

Slika 2. Šematski prikaz patofizioloških poremećaja u šećernoj bolesti tipa 2 i djelovanja pojedinih vrsta lijekova (farmakoterapijskih skupina).

Odnos inzulina i proinzulina pokazatelj je funkcionalnosti β -ćelija, a apsolutna koncentracija proinzulina u plazmi pokazatelj je kardiovaskularnog rizika.¹¹⁶ Osim toga, neki preparati sulfoniluree selektivno se vežu i djeluju na ATP-senzitivne kalijeve kanale u membrani β -ćelija (npr. gliklazid), dok se ostali (npr. glibenklamid) mogu vezati i na slična mjesta na mišićnim ćelijama srca i endotela. Time djeluju na endogene mehanizme koji osiguravaju urednu funkciju kardiovaskularnog sistema, odnosno blokiraju proces prilagođavanja u uslovima ishemije.¹¹⁷ Liječenje derivatima sulfoniluree može izazvati pojavu hipoglikemije, s tim da se to najrjeđe događa uz primjenu gliklazida, a najčešće uz primjenu starijih preparata sulfoniluree (glibenklamid). Budući da se preparati sulfoniluree najvećim dijelom izlučuju bubrezima, potreban je oprez kod osoba sa oštećenjem bubrežne funkcije, jer su hipoglikemije zbog uzimanja derivata sulfoniluree kod njih puno češće i mogu trajati duže.¹¹⁸ Jedini je izuzetak glikvidon, preparat druge generacije derivata sulfoniluree, koji kratkotrajno snižava koncentraciju glukoze u plazmi, a izlučuje se u obliku metabolita putem žuči i neznatno putem bubrega. Zbog svega navedenog, prikladan je za primjenu kod starijih i osoba sa oštećenjem bubrežne funkcije.¹¹⁹ S obzirom na nisku cijenu preparata sulfoniluree, u situacijama kada stanje oboljelih i njihova saradnja to dozvoljavaju, opravdano ih je preporučiti.

Glinidi

Meglitinidima, tzv. glinidima, stimulacija sekrecije inzulina iz β -ćelija postiže se znatno brže, uz kraći i intenzivniji efekat. Zbog toga se glinidi daju neposredno prije ili uz obrok. Takav način doziranja i širok raspon doze mogu ujedno biti i velika prepreka, jer podrazumjevaju uzimanje većeg broja tableta tokom dana, uz brojnu drugu terapiju vezanu za liječenje komorbiditeta. Iako je hipoglikemija jedna od glavnih nuspojava glinida, zbog njihovog kraćeg poluživota, u nekim je kontrolisanim ispitivanjima bila znatno rjeđa, nego kod derivata sulfoniluree.¹²⁰

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) su grupa oralnih hipoglikemika koji inhibiraju razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP. Povećanjem koncentracije aktivnih inkretina u plazmi, ovi lijekovi stimulišu sekreciju inzulina i snižavaju koncentraciju glukagona zavisno od koncentracije glukoze u plazmi. Ovakva visokoselektivna inhibicija enzima DPP-4 može po-

većati koncentraciju aktivnog GLP-1, otprilike dvostruko, u odnosu na početne vrijednosti, a zavisna je od endogene sekrecije hormona.¹²¹ Prema rezultatima metaanaliza kliničkih studija, primjenom inhibitora DPP-4 postiže se prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0,65 do 0,8%.¹²² Ovi preparati se dobro podnose, a budući da je mehanizam djelovanja zavisan o nivou glukoze u plazmi, pojava hipoglikemija je rijetka ili je vezana uz efekat drugog lijeka pri kombinovanom liječenju. Gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje, proljev, abdominalni bol) podjednako su česte kao kod placeba, a procjene svih dosadašnjih ispitivanja i postmarketinških praćenja upućuju na blago povećanu incidencu nazofaringitisa, infekcija mokraćnog sistema, artralgijske i glavobolje. DPP-4-inhibitori ne dovode do porasta tjelesne mase u liječenih osoba, odnosno imaju neutralan efekat u odnosu na placebo u kliničkim ispitivanjima.¹²³ Rezultati velikih kliničkih studija, koje su dizajnirane da procijene dugoročne efekte DPP-4-inhibitora na kardiovaskularni rizik u osoba sa šećernom bolešću tipa 2, u ovom trenutku dostupni su za alogliptin, saksagliptin i sitagliptin.¹²⁴⁻¹²⁶ Studije kardiovaskularnog ishoda za DPP-4 inhibitore, sitagliptin¹²⁶, i alogliptin¹²⁷ nisu pokazale značajnu razliku stope velikih kardiovaskularnih događaja između tretirane grupe i placeba. Nisu nađene razlike u kardiovaskularnim ishodima u odnosu prema placebo ni za jedan ispitivani lijek. U kliničkoj studiji sa saksagliptinom uočena je statistički značajno veća učestalost hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca (3,5% vs. 2,8%, $p = 0,007$).¹²⁵ Budući da je ovo praćenje trajalo relativno kratko, a u analizama rezultata primjećene su brojne kontroverze, dodatno su analizirane i sve ostale dostupne baze podataka, te sporni signali u njima nisu potvrđeni.

Agonisti GLP-1-receptora

Agonisti (mimetiци i analozi) GLP-1-receptora vežu se na GLP-1-receptor i aktiviraju ga, te se time pojačava lučenje inzulina iz β -ćelija gušterače zavisno od nivoa glukoze. Primjenjuju se subkutano. Zbog razlika u molekularnoj strukturi prema endogenom inkretinskom hormonu, ovi su lijekovi otporni na razgadnju DPP-4-enzimom, što rezultira dugim poluživotom u plazmi. Takav mehanizam djelovanja, zavisno o primjenjenoj dozi, omogućava postizanje znatno jačeg farmakološkog efekta u odnosu na endogeni GLP-1, jer postignuta koncentracija cirkulirajućeg GLP-1 može biti viša i više od osam puta.¹²⁸ Farmakodinamičko ispitivanje pokazalo je da se kod osoba sa dijabetesom tipa 2 ponovno uspostavlja prva faza lučenja inzulina, te poboljšava druga faza njegovog lučenja. Dodatni mehanizam snižavanja glukoze u plazmi uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca, zbog čega se glukoza iz hrane sporije transportuje u krvotok. Pojedini lijekovi u grupi imaju različita farmakokinetička i farmakodinamička

svojstva i različite efekte na stimulaciju β -ćelija i inhibiciju lučenja glukagona, pražnjenje želuca i smanjenje apetita, što dodatno omogućava individualiziran pristup u liječenju. Razlikujemo kratkodjelujuće agoniste GLP-1 (eksenatid i liksisenatid) koji imaju kraći poluživot eliminacije i dugodjelujuće agoniste GLP-1 (eksenatid u formulaciji produženog oslobađanja, liraglutid, albiglutid, dulaglutid) kod kojih se poluživot eliminacije kreće u rasponu od 12 sati pa do nekoliko dana.¹²⁹ Prema tome, kratkodjelujući agonisti GLP-1 primjenjuju se jedan sat prije obroka, jedan ili dva puta na dan. Dugodjelujući agonisti GLP-1 primjenjuju se jednom dnevno ili jednom sedmično u bilo koje doba dana, nezavisno o obroku. Klinička efikasnost agonista GLP-1-receptora, procjenjena kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, pokazuje da se primjenom ovih lijekova može postići prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0,75 do 1,5%, a bez većeg rizika od pojave hipoglikemije.¹³⁰ Iako i kratkodjelujući i dugodjelujući agonisti GLP-1-receptora imaju efekat na glikemiju natašte i postprandijalnu glikemiju, kratkodjelujući su nešto uspješniji u snižavanju postprandijalnih koncentracija glukoze u plazmi. Dugodjelujući pripravci uspješniji su u snižavanju glikemije natašte, te veći postotak liječenih postiže ciljne vrijednosti HbA1c do 7%.¹³¹ Primjena agonista GLP-1-receptora povezana je sa održavanjem smanjene tjelesne mase u rasponu od 2,8 do 4,8 kg, s tim da nešto jači efekat postižu upravo dugodjelujući preparati agonista GLP-1-receptora. Pri tome je smanjenje tjelesne mase veće što je početni indeks tjelesne mase veći.¹³² Smanjenje tjelesne mase i količine masnog tkiva posljedica su smanjenog apetita i unosa energije. Dodatni poželjni efekti u liječenju osoba sa šećernom bolešću tipa 2 odnose se na faktore kardiovaskularnog rizika. To su smanjenje tjelesne mase, sniženje arterijskog krvnog pritiska i poboljšanje lipidnog profila.¹³³ Prosječno sniženje sistolnog pritiska, prema rezultatima kliničkih studija, kretalo se u rasponu od 2 do 8 mm Hg, a analiza velikih kardiovaskularnih događaja iz provedenih kliničkih ispitivanja nije pokazala povećanje kardiovaskularnog rizika.¹³⁴ Rezultati velikih, randomiziranih, kontrolisanih kliničkih studija dizajniranih da procjene dugoročne efekte na kardiovaskularni rizik u osoba sa dijabetesom tipa 2, još nisu dostupni za većinu ispitivanih agonista GLP-1-receptora. Nedavno objavljeni rezultati kliničke studije pokazali su da nema razlike u kardiovaskularnim ishodima kao ni u stopi pojave kongestivnog zatajenja srca između osoba liječenih liksisenatidom i placebom.¹³⁵

LEADER studija je procjenjivala efekte liraglutida, GLP-1 receptor agoniste, u odnosu na kardiovaskularni ishod u pacijenata sa tip 2 dijabetesom i kardiovaskularnom bolešću ili sa visokim rizikom sa kardiovaskularnu bolest. Pokazala je da se složeni primarni ishod (infarkt miokarda, moždani udar i kardiovaskularna smrt) pojavljuje manje u tretiranoj grupi u odnosu na placebo. Ostaje za sada nepoznato da li će isti efekat liraglutid imati i na niskorizične pacijente.¹³⁶

Najčešće očekivane nuspojave u početku liječenja jesu mučnina, povraćanje, glavobolje i proljev. Gastrointestinalne nuspojave smanjuju se nešto sporije uz primjenu kratkodjelujućih agonista GLP-1. Analizama kliničkih studija uočen je povećan rizik od akutnog pankreatitisa koji je potvrđen i u kliničkoj praksi.¹³⁷ Međutim, treba napomenuti da su u većine oboljelih postojali i drugi tipični faktori rizika od akutnog pankreatitisa. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. U.S. Food and Drug Administration – FDA) i Evropska agencija za lijekove (engl. European Medicines Agency – EMA) nisu objavile konačno mišljenje o uzročno-posljedičnoj vezi između inkretinske terapije i pankreatitisa zbog nekonzistentnosti podataka. Iako prikupljeni podaci upućuju na sigurnost terapije, pankreatitis će se i dalje smatrati mogućom posljedicom terapije, sve dok ne bude dostupno više podataka. Obje agencije nastavljaju pratiti sigurnosne signale.¹³⁸

SGLT-2-inhibitori

Najnovija grupa lijekova su inhibitori kotransportera natrija i glukoze 2 (engl. sodium-glucose cotransporter 2 – SGLT2). Inhibirajući SGLT-2-kotransporter, lijekovi smanjuju reapsorpciju filtrirane glukoze, te smanjuju bubrežni prag za glukozu i na taj način povećavaju izlučivanje glukoze urinom, snižavajući povišene koncentracije glukoze u plazmi.¹³⁹ Primjenjuju se u obliku tablete jednom dnevno. Diuretski efekat dovodi do snižavanja sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska, a povećano izlučivanje glukoze urinom rezultira gubitkom energije i smanjenjem tjelesne mase. U kliničkim ispitivanjima pokazali su dobru djelotvornost i podnošljivost u liječenju osoba sa šećernom bolešću tipa 2, nezavisno o trajanju šećerne bolesti i funkciji β -ćelija Langerhansovih otočića. Prema rezultatima metaanaliza kliničkih studija, primjenom SGLT-2-inhibitora postiže se snažan efekat na regulaciju glikemije uključujući prosječno sniženje HbA1c u rasponu od 0.5 do 1.0%, uz veliki procenat liječenih koji su postigli ciljani HbA1c < 7.0% (OR=2,09; 95%-tni CI=1,77–2,46) i značajnu promjenu u odnosu prema početnoj vrijednosti glukoze u plazmi natašte i dva sata nakon obroka. Nema povećanog rizika od hipoglikemije.¹⁴⁰ Zato su ovi lijekovi pogodni za primjenu u bilo kojoj fazi liječenja osoba sa šećernom bolešću tipa 2. Prema najnovijim objavljenim rezultatima kliničke studije u kojoj je ispitan i analiziran efekat primjene empagliflozina, kao dodatne terapije u standardnom zbrinjavanju pacijenata s povećanim kardiovaskularnim rizikom, dokazan je superioran efekat u kardiovaskularnim ishodima. Rezultati pokazuju smanjenje kardiovaskularne smrtnosti za 38% i smanjenje svih uzroka smrti za 32% u odnosu prema placebo, te je uočena i statistički značajna manja učestalost hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca (smanjenje za 35%).¹⁴¹ Najčešće prijavljene nuspojave tokom liječenja su vulvovaginalna kandidijaza, infekcija

mokraćnog sistema, poliurija ili polakisurija. Zbog mehanizma djelovanja, povećavajući izlučivanje glukoze urinom, ovi lijekovi induciraju osmotsku diurezu, što može dovesti do nuspojava povezanih sa deplecijom volumena (npr. posturalna omaglica, ortostatska hipotenzija, hipotenzija). Djelotvornost im zavisi o bubrežnoj funkciji, te je smanjena u osoba koje imaju umjereno oštećenje bubrega i vjerovatno nije prisutna u osoba sa teškim bubrežnim oštećenjem. U osoba sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre prilagođavanje doze nije potrebno.¹⁴² Primjećeno je reverzibilno povećanje kreatinina u serumu, a zbog povećanog izlučivanja kalcija urinom, za kanagliflozin je određeno praćenje kako bi se procijenio rizik od pojave koštanih preloma i razjasnili prelomi koji su se inicijalno javili tokom prvih 26 sedmica terapije.¹⁴³ Sniženje serumske koncentracije mokraćne kiseline i smanjena albuminurija takođe su uočeni i povezani sa primjenom SGLT-2-inhibitora, iako kliničko značenje navedenih pojava nije razjašnjeno.¹⁴⁴

Novije izdano upozorenje za cijelu grupu SGLT-2-inhibitora odnosi se na rizik od dijabetičke ketoacidoze, jer su prijavljeni teški slučajevi ketoacidoze, od kojih su neki bili opasni po život i većinom su zahtjevali hospitalizaciju. Iako je ova pojava rijetka i uglavnom se odnosi na off-label primjenu u osoba sa šećernom bolešću tipa 1, najčešće se previdi, jer simptomi u ovim slučajevima obično nisu tipični.¹⁴⁵ U većini slučajeva prijavljene su umjereno povišene koncentracije glukoze u plazmi (ispod 14 mmol/L), netipične za ketoacidozu, a prijavljen je i slučaj ketoacidoze sa prisutnom hipoglikemijom. Bilo je takođe slučajeva ketoacidoze ubrzo nakon prestanka primjene inhibitora SGLT-2. Mehanizam nastanka dijabetičke ketoacidoze povezane sa SGLT-2-inhibitorima još nije potpuno jasan.

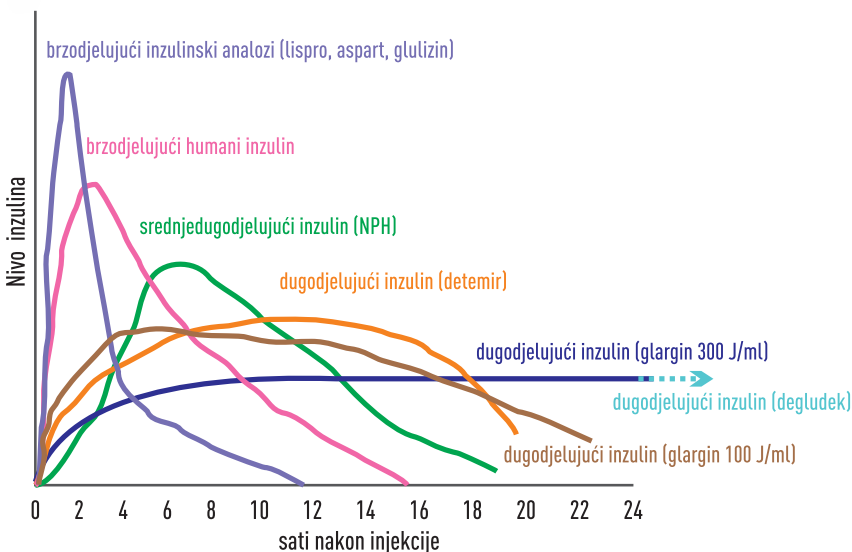
Studija EMPA-REG OUTCOME¹⁴⁶ je ocjenjivala efekte na kardiovaskularni ishod empagliflozina u odnosu na placebo u standardnoj njezi pacijenata sa tip 2 dijabetesom i kardiovaskularnom bolešću. Pokazala je da empagliflozin reducira KVB ishode (infarkt miokarda, moždani udar i smrt od kardiovaskularne bolesti) za 14%, i smrt od kardiovaskularne bolesti za 38%. FDA je nedavno dodala i novu indikaciju za empagliflozin, da reducira rizik od kardiovaskularne smrti u pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i kardiovaskularnom bolešću. Za sada ostaje nepoznato da li empagliflozin ima isti efekat i na niskorizične pacijente.

Inzulini

Inzulinska terapija kod dijabetesa tipa 2 potrebna je u slučajevima kada se uz maksimalno podnošljivu kombinaciju oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika

ne postiže zadovoljavajuća regulacija glikemije; u oboljelih (neliječenih ili prethodno liječenih lijekovima za šećernu bolest) koji uz simptome imaju prisutne visoke vrijednosti glikoziranog hemoglobina (HbA1c > 10.0%); u oboljelih sa oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom koja sprječava primjenu oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika, kao i u hospitaliziranih i akutno interkurentno oboljelih osoba sa šećernom bolešću.¹⁴⁷ Kako je u većine osoba sa šećernom bolešću tipa 2 prisutna određena endogena sekrecija inzulina, čak i u uznapredovalim stadijima bolesti, pristup liječenju ne mora biti složen niti zahtjevan kao što je to kod dijabetesa tipa 1.¹⁴⁸ Tako pristup inzulinskom liječenju varira zavisno od nivoa očuvane endogene sekrecije inzulina, periferne inzulinske rezistencije i proizvodnji glukoze u jetri. Liječenje se može kombinovati oralnim i ostalim neinzulinskim hipoglikemicima sa jednom dozom bazalnog inzulina (tzv. bazal-oral šema), zatim sa jednom, dvije ili tri doze bifazičnih inzulina ili u krajnjem slučaju primjenom intenzivirane inzulinske terapije (tzv. bazal-bolus šema).^{55,66} Intenziviranje terapije može ići i postupno preko tzv. bazal-plus šeme koja podrazumijeva dodavanje jedne do dvije injekcije brzodjelujućeg inzulina, na prethodno postojeću bazal-oral šemu.^{55,66} Kao opcija, postoji i uvođenje samo prandijalnih inzulina kada se daju brzodjelujući preparati 2–4 puta na dan, neposredno prije glavnih obroka uz dnevnu dozu metformina. Osim u rijetkim indikacijama za intravensku primjenu inzulina se, daje subkutano. Preparati inzulina obično se razvrstavaju prema početku i trajanju njihova djelovanja. Međutim, ovi pokazatelji znatno variraju, i između pacijenata i individualno, zavisno od niza faktora (npr. mjesto i način injiciranja, količina potkožne masti, prokrvljenost i mjesto injiciranja).¹⁴⁹

Inzulinski preparati se dijele na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće te inzulinske preparate sa bifazičnim djelovanjem (slika 3.).



Slika 3. Karakterističan profil djelovanja pojedinih inzulina (prilagođeno prema izvornoj slici Inzucchi SE et al.2015^{55,66})

U grupi brzodjelujućih inzulina razlikujemo preparate humanih inzulina i inzulinskih analoga (lispro, aspart, glulizin).¹⁵⁰ S obzirom na brz početak djelovanja, ovi se inzulini u osoba sa dijabetesom tipa 2 uobičajeno primjenjuju prije obroka. Nazivaju se još i prandijalni inzulini, jer se njihovom primjenom „podmiruje“ potreba za inulinom uz obrok, a u terapijskoj šemi primjenjuju se u kombinaciji sa srednjedugodjelujućim ili dugodjelujućim inulinom, odnosno oralnim hipoglikemicima. Moderni oblik inzulinskog liječenja je liječenje inzulinskim pumpama, odnosno kontinuirana subkutana primjena inzulina. Inzulinska pumpa pokriva bazalne potrebe inzulina kontinuiranim lučenjem brzodjelujućeg inzulina, a pacijent prije svakog obroka dodatno titrira prandijalnu dozu istog inzulina. Za liječenje inzulinskim pumpama upotrebljavaju se samo analozi humanih inzulina – lispro, aspart, glulizin, jer ovi preparati ne stvaraju precipitate u kateterima pumpe kao što je to slučaj sa humanim inulinom.¹⁵¹ Humani brzodjelujući inzulini imaju nešto duže vrijeme apsorpcije, pa počinju djelovati u roku od pola sata, a maksimalni učinak postižu u roku od 1,5 do 3,5 sata, dok ukupno trajanje djelovanja iznosi približno 7-8 sati.¹⁵⁰ U preparatima inzulinskih analoga zamijenjen je redosljed aminokiselina. Zbog toga ne dolazi do međusobne agregacije inzulina u otopini, što omogućava njihovu ubranu apsorpciju. Početak djelovanja inzulinskih analoga nakon subkutane

injekcije nastupa brže i djeluje kraće, nego humani inzulin.¹⁵⁰ Efikasnost u glukoregulaciji je uporediva, ali je manje epizoda postprandijalnih hiperglikemija i interprandijalnih hipoglikemija kod primjene inzulinskih analoga brzog djelovanja u odnosu na humani inzulin.¹⁵⁰

Srednjedugodjelujući preparati su netopive suspenzije inzulina kombinovane sa proteinom protaminom i cinkovim jonima. Na bosansko-hercegovačkom tržištu to su neutralni protaminski Hagedornovi inzulini (NPH). Prepoznatljiviji su i po mutnom izgledu, a njihov specifični sastav omogućava početak djelovanja u roku od 1,5 sat nakon primjene, maksimalni efekat postiže se u roku od 4-12 sati, dok ukupno djelovanje traje 18-20 sati. Primjenjuju se kao bazalni inzulini, najčešće u dvije dnevne doze. Koriste se u obliku suspenzije, pa je izuzetno važno dobro ih pripremiti za primjenu, što u nekim slučajevima može dovesti do povećane varijabilnosti u apsorpciji i djelovanju tih inzulinskih preparata.¹⁵² NPH inzulin pokazuje maksimalnu koncentraciju 5-9 sati nakon primjene, što znači da ne oponaša potpuno fiziološki profil bazalnog inzulina, te se time povećava rizik od noćnih hipoglikemija.¹⁵³

Bazalni inzulinski analozi su dugodjelujući preparati. Zbog dugog djelovanja najčešće se primjenjuju jednom dnevno. Prvi takav, proizveden inzulin, glargin, analog je humanog inzulina, malene topivosti pri neutralnom pH. Otopina za injekciju je kiseli medij (pH 4), koji omogućava potpunu topivost tog inzulina i ne zahtijeva pripremu prije primjene. Nakon injekcije u potkožno tkivo kiselina se otopina neutralizira i stvaraju se mikroprecipitati iz kojih se neprestano otpuštaju male količine inzulina glargina, što osigurava ravnomjernu, predvidivu koncentraciju lijeka kroz vrijeme, bez maksimalnih vršnih koncentracija i sa produženim djelovanjem.^{150,152} Glargin postaje aktivan metaboliziranjem, nakon čega nastaju aktivni metaboliti M1 i M2 kojima je afinitet vezanja na inzulinski receptor sličan afinitetu humanog inzulina. Glavni cirkulirajući metabolit u plazmi je M1.¹⁵⁴ Djelovanje glargina direktno je povezano sa stvaranjem mikroprecipitata, pa se sporijom apsorpcijom ono može razlikovati između različitih osoba, odnosno u iste osobe.¹⁵² Klinička ispitivanja u osoba sa šećerom bolešću tipa 2 potvrdila su da glargin nudi veću efikasnost uz povećanu sigurnost, zbog smanjenog rizika od noćnih hipoglikemija i praktičnost zbog doziranja jednom dnevno u odnosu na NPH inzulin.¹⁵⁵ Ispitana je i njeno kardiovaskularna sigurnost na velikom broju ispitanika tokom dugogodišnjeg randomiziranog kliničkog ispitivanja.¹⁵⁶ Rezultati navedene studije pokazali su da glargin nije promijenio relativan rizik od kardiovaskularne bolesti i kardiovaskularne smrtnosti u poređenju sa standardnim liječenjem. 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 nije povećala incidenca karcinoma.¹⁵⁶

Novija formulacija inzulina glargina (300 jedinica glargina u 1 mL) omogućila je još dugotrajnije (do 36 sati) i stabilnije djelovanje nego kod primjene glargina jačine 100 jedinica/mL u liječenju šećerne bolesti u odraslih.^{157,158} Postignuta je i značajno niža intraindividualna varijabilnost.¹⁵⁹ Navedeni farmakokinetički profil omogućio je fleksibilno vrijeme doziranja do 3 sata prije ili nakon uobičajenog vremena primjene, bez uticaja na regulaciju glikemije i incidencu hipoglikemije.¹⁶⁰ Terapijski efekat i sigurnost lijeka dokazani su brojnim kliničkim ispitivanjima, uključujući subpopulacije kao što su osobe starije ≥ 65 godina, te osobe sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega.^{161,162} Rezultati nekoliko paralelnih kliničkih ispitivanja pokazali su neinferiornost u snižavanju vrijednosti HbA1c u odnosu na inzulini glargin jačine 100 jedinica/mL uz primjenu jednom dnevno.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Na kraju ovih ispitivanja titracije do ciljnih vrijednosti glikemije, zavisno o populaciji liječenih i ostaloj terapiji, zabilježeno je povećanje doze lijeka u grupi liječenoj glarginom jačine 300 jedinica/mL za 10-18% u odnosu na kontrolnu grupu.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Rezultati su pokazali 11% nižu incidencu potvrđene hipoglikemije u odnosu na glargin jačine 100 jedinica/mL u osoba sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih primjenom bazal-oral terapijske šeme (RR: 0,89; 95%-tni CI 0,83 – 0,96), a 7% nižu u onih liječenih primjenom bazal-bolus ili bazal-plus terapijske šeme (RR: 0,93; 95%-tni CI: 0,88-0,99).^{166,167} Smanjenje rizika od potvrđene noćne hipoglikemije bilo je 18% u pacijenata liječenih primjenom bazal-oral terapijske šeme (RR: 0,82; 95%-tni CI: 0,68-0,99), a uz primjenu bazal-bolus ili bazal-plus terapijske šeme dokazano je smanjenje rizika za 21% (RR: 0,79; 95%-tni CI: 0,67-0,93).^{166,167}

Inzulin detemir je dugodjelujući inzulinski analog koji se primjenjuje kao bazalni inzulin. Njegovo produženo djelovanje posljedica je jakog međusobnog vezivanja molekula detemira na mjestu injiciranja, te vezivanja za albumin putem bočnog lanca masnih kiselina, a u periferna ciljna tkiva raspoređuje se sporije nego inzulin NPH.¹⁶⁸ Djelovanje mu traje do 24 sata, zavisno o dozi, što omogućava primjenu jednom ili dvaput dnevno. Kombinacijom ovih mehanizama produženog djelovanja omogućeni su manja intraindividualna varijabilnost apsorpcije i profil djelovanja koji je linearno proporcionalan primijenjenoj dozi detemira.¹⁶⁸ Klinička ispitivanja u osoba sa dijabetesom tipa 2 pokazala su da primjena detemira osigurava ravnomjernu, predvidivu koncentraciju lijeka bez „vršnih“ koncentracija, te da je dnevna varijabilnost glikemije natašte manja uz detemir nego uz NPH.¹⁶⁹ Ujedno, zabilježeno je i manje oscilacija u vrijednostima glikemije tokom noći. Sve navedeno potvrđeno je u nekoliko kontrolisanih kliničkih studija kojima je pokazano da primjena detemira značajno smanjuje

rizik od noćnih hipoglikemija u poređenju s NPH.^{169,170} Ispitivanja u osoba sa dijabetesom tipa 2 liječenih bazalnim inzulinom pokazala su da je regulacija glikemije (HbA1c) detemirom uporediva sa regulacijom glarginom, te povezana sa manjim porastom tjelesne mase.¹⁷¹

Inzulin degludek je, uz noviju formulaciju glargina, predstavnik druge generacije dugodjelujućih inzulinskih preparata. Kod ovog bazalnog inzulinskog analoga, nakon subkutane injekcije dolazi do stvaranja topivih i stabilnih multiheksamera, koji prave depo inzulina u subkutanom tkivu. Monomeri degludeka postupno se odvajaju od multiheksamera, čime dolazi do sporog i neprestanog otpuštanja u cirkulaciju.¹⁷² Takav farmakokinetički profil osigurava djelovanje lijeka duže od 42 sata.¹⁷³ Nakon brzo postignute dinamičke ravnoteže, usprkos dugom poluživotu, liječenje primjenom lijeka jednom dnevno ne uzrokuje nakupljanje inzulina u cirkulaciji, te je njegov efekat na snižavanje koncentracije glukoze ravnomjerno raspoređen tokom dana.¹⁷⁴ Tako u stanju dinamičke ravnoteže degludek pokazuje četiri puta manju varijabilnost u poređenju sa glarginom.¹⁷⁵ Terapijski efekat i sigurnost lijeka dokazani su brojnim kliničkim ispitivanjima, uključujući subpopulacije kao što su osobe dobi \geq 65 godina, osobe sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega, te djeca dobi $>$ 1 godine.¹⁷⁶ U osoba sa dijabetesom tipa 2 potvrđena je neinferiornost snižavanja HbA1c u odnosu na glargin, u osoba koje prethodno nisu primale inzulin, kao i u onih koje su ga već uzimale.^{177,178} Degludek je imao manji broj potvrđenih epizoda hipoglikemije u poređenju sa glarginom. Bilo je ukupno 17% manje hipoglikemija (engl. estimated rate ratio–ERR=0,83; 95%-tni CI: 0,74-0,94), a noćnih 32% manje (ERR=0,68; 95%-tni CI: 0,57-0,82) tokom ispitivanja.¹⁷⁹

Predmiješani inzulinski preparati su bifazične mješavine brzodjelujućeg inzulina (humanog inzulina ili inzulinskih analoga) i istog inzulina kristaliziranog sa protaminom, čime se dobije komponenta srednjedugodjelujućeg inzulina.¹⁸⁰ Suspenzije su kombinovane u omjerima 25/75, 30/70 i 50/50, zavisno o proizvođaču. Uobičajeno se predmiješani inzulinski analozi primjenjuju neposredno prije ili eventualno tokom obroka, dok se predmješani humani inzulini primjenjuju pola sata prije obroka. Prednost liječenja predmješanim inzulinima je u tome što „pokrivaju“ potrebe za bazalnom količinom inzulina i prandijalnim potrebama. U oboljelih kod kojih cilj nije postignut liječenjem oralnim i ostalim neinzulinskim hipoglikemicima moguće je regulisati glikemiju predmješanim inzulinima. Rezultati takvog liječenja u smislu regulacije glikemije u nekim su kliničkim ispitivanjima bolji,^{181,182} a u nekim su uporedivi ili nešto lošiji nego pri liječenju primjenom samo bazalnog inzulina.¹⁸³ Dodatno je utvrđeno da predmiješani inzulini povećavaju tjelesnu težinu, ali da istovremeno uzrokuju i više blažih hipoglikemija.¹⁸¹ Liječenje predmješanim inzulinima opravdano

je u osoba sa HbA1c > 8.5%, kod kojih se uz primjenu bazalnog inzulina ne može postići zadovoljavajuća regulacija glikemije, a iz objektivnih ili subjektivnih razloga ne može provoditi liječenje složenom tzv. bazal-bolus šemom.^{184,185} Osobe koje ne pokazuju dobru saradnju uz primjenu bazal-bolus šeme takođe mogu biti kandidati za liječenje predmješanim inzulinima. Treću grupu čine bolesnici kod kojih su prisutne relativno niske vrijednosti glikemije natašte uz istovremeno visoke vrijednosti HbA1c. Njihovo stanje upućuje na visoke postprandijalne vrijednosti glikemije, koje mogu biti dobro regulisane predmješanim inzulinima.^{184,185}

Najnovija formulacija predmješanog inzulinskog preparata sadrži bazalni inzulini degludek i brzodjelujući inzulini aspart. Farmakokinetička svojstva, kao i farmakodinamički efekt, sadržani su u zajedničkoj formulaciji tako da profil djelovanja odražava djelovanje pojedinačnih sastojaka.¹⁸⁶ Neinferiornost promjene sniženja HbA1c potvrđena je u svim titracijskim ispitivanjima u odnosu na poređene lijekove, uz primjenu jednom ili dva puta dnevno. Kod osoba sa šećernom bolešću tipa 2 dodatno je potvrđena poboljšana regulacija postprandijalne glikemije nakon primjene doze uz obrok u poređenju sa primjenom samo bazalnog inzulina, uz nižu stopu noćnih hipoglikemija u poređenju sa garginom.¹⁸⁷ Fiksna formulacija degludeka i asparta pokazuje sličan efekat na regulaciju glikemije (HbA1c) u poređenju sa bifazičnom mješavinom asparta (30/70) u osoba sa šećernom bolešću tipa 2, uz superiornost u regulaciji glikemije natašte i nižu stopu ukupnih i noćnih hipoglikemija.¹⁸⁸

Hipoglikemije i povećanje tjelesne mase, općenito su, najčešće nuspojave liječenja inzulinom. Njihova učestalost i kliničko značenje često su podcjenjeni. Procjenjuje se da 7-15% osoba sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih inzulinom doživi najmanje jednu epizodu hipoglikemije godišnje, a da 1-2% liječenih doživi tešku hipoglikemiju.¹⁸⁹ Učestalost hipoglikemija povećava se sa intenziviranjem inzulinske terapije, dodatnom upotrebom derivata sulfoniluree, smanjenim energetske unosom, neredovnim obrocima, fizičkom aktivnošću, konzumiranjem alkohola, slabljenjem bubrežne funkcije, trajanjem šećerne bolesti, te kognitivnim oštećenjima.

Velike randomizirane studije provedene u osoba sa šećernom bolešću tipa 2 pokazale su da osobe sa jednom ili više teških hipoglikemija u anamnezi imaju otprilike dva do četiri puta veću stopu smrtnosti.¹⁹⁰ Predloženo je da hipoglikemija u liječenih osoba bude indikator povećanog rizika od smrti.¹⁸⁹

Zbog svega navedenog izbjegavanje hipoglikemije imperativ je u liječenju osoba sa šećernom bolešću.

Preporuke za primjenu lijekova u tretmanu dijabetesa tipa 2

Kod osoba sa dijabetesom tipa 2 poseže se za farmakološkim liječenjem kad osnovni principi liječenja ne daju željene rezultate. Pri izboru lijekova, osim redukcije tjelesne mase i promjene životnih navika, prvi lijek izbora je metformin. Neophodno ga je primijeniti u najranijim fazama liječenja ako ne postoje kontraindikacije (slika 4).

Ako je metformin kontraindiciran ili se ne podnosi, potrebno je odabrati bilo koji drugi oralni ili ostali neinzulinski hipoglikemik u skladu sa individualnim potrebama i sklonostima osoba sa šećernom bolešću.

Ako se monoterapijom ne postigne zadovoljavajuća regulacija glikemije nakon tri mjeseca primjene, sljedeći je korak dodavanje još jednog oralnog ili ostalih neinzulinskih hipoglikemika sa komplementarnim mehanizmom djelovanja.

Ako primjenom dvojne terapije nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije, treba prije svega razmotriti saradnju pacijenta i pravilnu primjenu lijekova. Zatim, je moguće zamijeniti neki od lijekova u terapijskoj šemi lijekom drugog mehanizma djelovanja, odnosno dodati treći hipoglikemik ili inzulin.

Budući da je većina osoba sa dijabetesom tipa 2 preuhranjena ili gojazna, primjena lijekova koji uzrokuju porast tjelesne mase dodatno povećava kardiovaskularni rizik. Navedene je lijekove potrebno izbjegavati. Liječenje takvih pacijenata najčešće zahtijeva kombinovanu primjenu dva ili tri hipoglikemika kako bi se uspješno regulisala glikemija.

Poželjno je već na početku liječenja kombinovati lijekove sa efektom na smanjenje tjelesne mase, a dokazano najpovoljniji efekat imaju metformin, agonisti GLP-1-receptora i SGLT-2-inhibitori.

Kombinovanu terapiju sa tri oralna i ostala neinzulinska hipoglikemika potrebno je strogo nadzirati kako bi se na vrijeme uočile eventualne nuspojave i provjerila efikasnost.

Kod osoba kojima je prilikom postavljanja dijagnoze šećerne bolesti utvrđena visoka vrijednost glikoziliranog hemoglobina ($HbA1c \geq 9.0\%$) opravdano je razmotriti uvođenje dvojne terapije oralnim i ostalim neinzulinskim hipoglikemicima. Takođe, kod osoba koje imaju izrazito visoke koncentracije glukoze u plazmi (npr. $\geq 16.7\text{mmol/L}$) ili $HbA1c \geq 10.0\%$ uz izražene simptome hiperglikemije, opravdano je započeti liječenje inzulinom.

Liječenje inzulinom uobičajeno se započinje niskim dozama (npr. 0,1 – 0,2 j kg/dan), iako je u stanjima izrazito visoke hiperglikemije i u gojaznih osoba opravdano primijeniti i veće doze inzulina (slika 5). Najpogodnije za oboljelu osobu je uvođenje terapijske šeme sa jednom injekcijom bazalnog inzulina na dan uz zadržavanje metformina i/ili drugog hipoglikemika koji je predhodno bio dat u liječenju (tzv. bazal-oral šema). Vrijeme primjene tada zavisi od dnevnog ritma pacijenta i njegovog glikemijskog profila.

Ako bazalnim inzulinom nije postignuta dobra regulacija glikemije, potrebno je intenzivirati terapiju, a u ovoj fazi postoji nekoliko mogućih opcija. Jedna od mogućnosti je intenziviranje terapije dodavanjem brzodjelujućeg inzulina uz najveći obrok kako bi se nadoknadila potreba za inzulinom i time korigovala postprandijalna hiperglikemija (npr. ≥ 10 mmol/L) i posljedično loša regulacija tokom cijelog dana. Ponekad povećanje doze bazalnog inzulina može dovesti do noćnih i/ili interprandijalnih hipoglikemija. Tada je takođe moguće prilagoditi dozu inzulina dodavanjem brzodjelujućeg inzulina prije najvećeg obroka uz istovremeno smanjenje doze bazalnog inzulina.

Druga mogućnost intenziviranja terapije je primjena predmješanih inzulina koji su mješavina brzodjelujućeg i srednjedugodjelujućeg inzulina. Primjenjuju se dva puta na dan u dozi prema potrebama osobe sa šećernom bolesti. Njihova je primjena relativno jednostavna, ali ima ograničenu fleksibilnost za oboljele.

Rezultati novijih kliničkih ispitivanja i njihove analize dali su dovoljno dokaza o mogućnosti primjene agonista GLP-1-receptora u kombinaciji s bazalnim inzulinom kao dodatnom opcijom u intenziviranju terapije. Tim ispitivanjima potvrđeno je da kombinovana primjena agonista GLP-1-receptora i bazalnog inzulina omogućava jednaku ili bolju efikasnost uz gubitak tjelesne mase i manje hipoglikemija nego u intenziviranoj terapiji dodavanjem brzodjelujućeg inzulina.

Uvođenje agonista GLP-1-receptora posebno je dobra opcija u gojaznih osoba ili onih koji iz određenog razloga ne mogu provoditi složenu šemu primjene više injekcija inzulina tokom dana.

Ako se ni dodavanjem agonista GLP-1-receptora ili jedne doze brzodjelujućeg inzulina uz bazalni inzulini ne postiže dobra regulacija glikemije, sljedeći je korak intenziviranje terapije primjenom tzv. bazal-bolus šeme. Bazalni inzulini titriraju se prema glikemiji natašte, a bolusi brzodjelujućeg inzulina uvode se prije obroka, s tim da se doze titriraju prema vrijednostima glikemije prije sljedećeg obroka ili večernja doza prije spavanja.

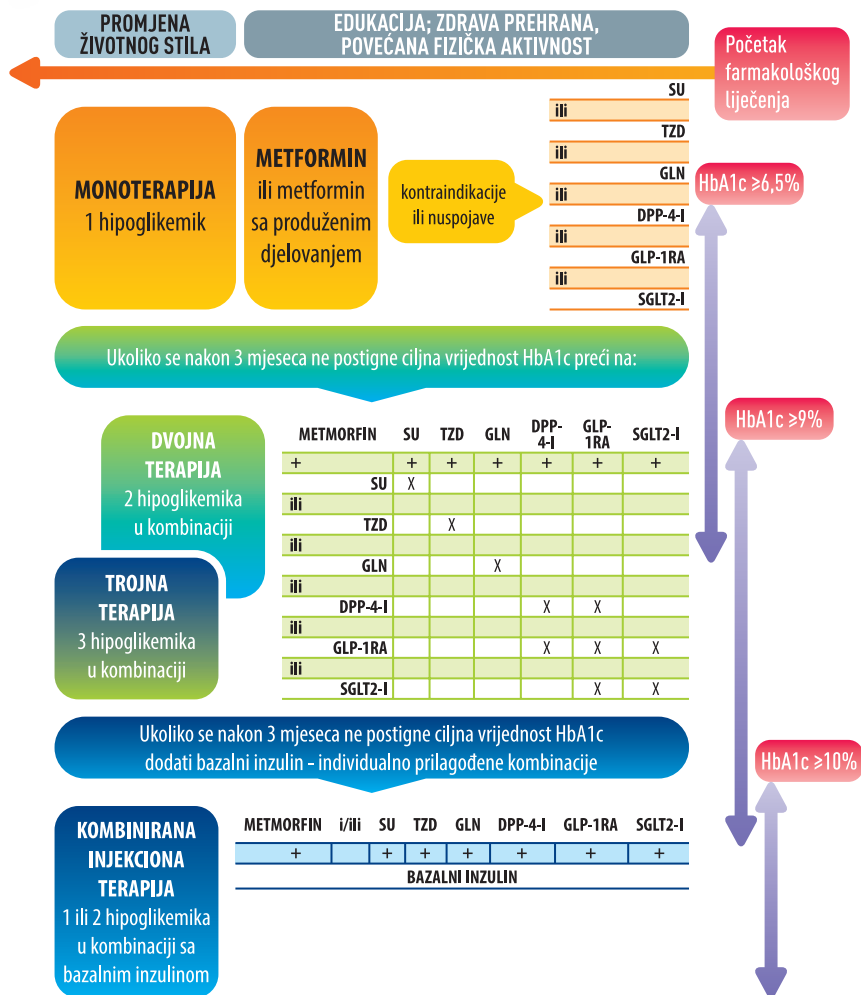
Iako ova terapijska šema omogućava najprecizniju i fleksibilnu nadoknadu potreba za inzulinom, složena je i teško se savladava posebno kad se radi o starijim osobama sa šećernom bolešću tipa 2. U ovom stadiju bolesti većina oboljelih ima znatnu inzulinsku rezistenciju pa je otežano ili gotovo neprimjenjivo računanje potrebne doze inzulina prema količini ugljikohidrata u obroku kao u dijabetesa tipa 1.

Nova mogućnost pojavila se dostupnošću SGLT-2-inhibitora u liječenju. Tako dodavanje SGLT-2-inhibitora u bazal-bolus terapijsku šemu uspješno poboljšava regulaciju glikemije i snižava potrebnu dozu inzulina uz dokazano veću sigurnost.¹⁹⁰

Koncentrirani inzulini, koji su također novije dostupni pripravci, mogu biti jedno od rješenja u osoba koje trebaju izrazito visoke doze inzulina u liječenju.^{191,192}

Uprkos svemu navedenom, individualni je pristup zlatni standard u liječenju osoba sa dijabetesom tipa 2. Ciljeve liječenja i odabir medikamentne terapije treba prilagoditi pojedincu, uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, socioekonomski status, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene vaskularne komplikacije i cijenu lijekova. Ranim otkrivanjem i pravovremenim liječenjem šećerne bolesti može se izbjeći ili odgoditi razvitak hroničnih komplikacija i poboljšati kvaliteta života osobe sa dijabetesom tipa 2.

Slika 4. Šematski prikaz farmakološkog pristupa u liječenju šećerne bolesti tipa 2



SU: sulfonilurea; GLN: glinidi; TZA: tiazolidindioni; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; GLP-1RA: agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1; SGLT2 inhibitor kotransportera natrija i glukoze 2.

Redosljed navedenih grupa lijekova odgovara redosljedu opisa u tekstu. Kod prikaza kombinacija grupa lijekova i dodavanja lijekova u terapijskoj šemi vertikalni slijed ukazuje na mogućnost međusobnog kombinovanja (dokazan povoljan terapijski učinak u kombinaciji), a izostanak kontinuiteta ukazuje na suprotno. Za terapijske kombinacije koje su prekrizene ne postoji dovoljno dokaza i/ili postoje određeni rizici za primjenu u prikazanoj terapijskoj šemi. Predlaže se u novodijagnosticiranih osoba sa šećernom bolešću uzeti u obzir početne vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) kao oslonac u odabiru intenziteta farmakoterapije. Vremenski period od 3 mjeseca predstavlja ganični interval za odluku o intenziviranju liječenja. Izbor lijekova za pojedinog oboljelog treba uskladiti sa njegovim individualnim karakteristikama i sklonostima sa ciljem postizanja dobre regulacije glikemije uz prihvatljiv i minimalan rizik od razvoja nuspojava, posebno hipoglikemija.

Slika 5. Šematski prikaz osnovnih principa u liječenju inzulinom kod šećerne bolesti tipa 2

Vrsta terapijskog režima	Broj injekcija		Složenost pristupa	OPIS TERAPIJE
BOT bazal-oral terapija bazalni inzulin + 1 ili 2 hipoglikemika	1	METFORMIN (i/ili TZD, DPP-4i, GLP-1RA, SGLT-2) + BAZALNI INZULIN	niska	POČETAK TERAPIJE: 10 j/dan ili 0,1-0,2 j/kg/dan PRILAGOĐAVANJE DOZE: 10-15% ili 2-4 j 1-2x sedmično do ciljnih vrijednosti glukoze HIPOGLIKEMIJE: utvrditi uzrok, smanjiti dozu za 4 j (10-20%)
bazal-plus terapija bazalni inzulin + 1 ili 2 hipoglikemika + brzodjelujući inzulin 1x dnevno	2	METFORMIN + BAZALNI INZULIN + BRZODJELUJUĆI INZULIN (1 injekcija prije najjačeg obroka) ili GLP-1	umjerena	POČETAK TERAPIJE: 4 j/dan ili 10% doze bazalnog inzulina. Ako je HbA1c <8% proporcionalno smanjiti dozu. PRILAGOĐAVANJE DOZE: 10-15% ili 1-2 j 1-2x sedmično do ciljnih vrijednosti glukoze HIPOGLIKEMIJE: utvrditi uzrok, smanjiti dozu za 2-4 j (10-20%)
predmješani inzulin (fiksne kombinacije inzulina)	2	Predmješani inzulin (2x dnevno)		POČETAK TERAPIJE: Podijeliti postojeću dozu bazalnog inzulina na 2/3 ujutro i 1/3 uveče ili na 1/2 ujutro i 1/2 naveče. PRILAGOĐAVANJE DOZE: 10-15% ili 1-2 j 1-2x sedmično do ciljnih vrijednosti glukoze HIPOGLIKEMIJE: utvrditi uzrok, smanjiti dozu za 2-4 j (10-20%)
BBT bazal-bolus terapija bazalni inzulin + BBT brzodjelujući 2-3x dnevno	3	BAZALNI INZULIN + BRZODJELUJUĆI INZULIN (≥2 injekcije prije obroka)	visoka	POČETAK TERAPIJE: 4 j/dan ili 10% doze bazalnog inzulina/obroka. Ako je HbA1c <8% proporcionalno smanjiti dozu. PRILAGOĐAVANJE DOZE: 10-15% ili 1-2 j. 1-2 x sedmično do ciljnih vrijednosti glukoze HIPOGLIKEMIJE: utvrditi uzrok, smanjiti dozu za 2-4 j (10-20%)
Prilagodljivost		VEĆA	MANJA	

TZD: tiazolidinioni; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; GLP-1: agonisti glukagonu sličnog peptida-1; SGLT-2: inhibitori kotransporter natrija i glukoze 2.

Uobičajeni slijed intenziviranja terapije ide od vrha prema donjem dijelu. U određenim situacijama objašnjenim u tekstu redoslijed može biti promijenjen. Orijentacija o broju dnevnih injekcija inzulina naznačena je roze trakom sa lijeve strane koja sa intenziviranjem terapije postaje tamnija. Veća ili manja mogućnost prilagođavanja terapijske šeme od strane oboljelog prikazana je plavom trakom u dnu šeme. Manja mogućnost prilagođavanja naznačena je intenzivnijom bojom. Složenost terapijskog pristupa i potrebna saradnja osobe sa šećernom bolešću naznačena je zelenom trakom s desne strane. Metformin označen žutom bojom na određenom mjestu znači da umjesto njega i/ili zajedno s njim u kombinaciji može biti i neki lijek iz druge grupe koji oboljelom bolje odgovara.

Na tabeli 9. i 10. prikazane su osnovne karakteristike oralnih hipoglikemika i pridruženi riziko faktori

Tabela 9. Prikaz osnovnih karakteristika lijekova za liječenje šećerne bolesti – oralni hipoglikemici

GRUPA LIJEKOVA	GENERIČKI NAZIV	Primarni fiziološki efekti	Efikasnost (HbA1c)	Rizik od hipoglikemije	Efekat na tjelesnu masu	Primjena kod oštećene bubrežne funkcije	Primjena kod oštećene jetrene funkcije	cijena
BIGVANIDI	Metformin Metformin produženog djelovanja	Smanjenje proizvodnje glukoze u jetri	snažna	nizak	neutralan / gubitak	Prilagođavanje doze - stadij 3a	kontraindikacija	niska
DERIVATI SULFONILUREE	glibenklamid gliklazid glimepirid glikvidon	Stimulacija lučenja inzulina	snažna	umjeren umjeren/ nizak	povećanje povećanje / neutralan	Kontraindikacija – stadij 3b Nije potrebno prilagođavanje doze	Teško oštećenje - kontraindikacija	niska
INHIBITORI α-GLUKOZIDAZE	akarboza	Usporavanje razgradnje i apsorpcije UH	umjerena	nizak	neutralan	Kontraindikacija – stadij 3b	Teško oštećenje - kontraindikacija	niska
TIAZOLIDINODIONI	pioglitazon	Poboljšanje inzulinske osjetljivosti	snažna	nizak	povećanje	Prilagođavanje doze - stadij 3b	kontraindikacija	niska
GLINIDI	repaglinid nateglinid	Stimulacija lučenja inzulina (zavisno od glukoze)	snažna (post-prandijalna)	umjeren	povećanje	Kontraindikacija – stadij 5	Teško oštećenje - kontraindikacija	niska

AGONISTI GLP-1 RECEPTORA	Eksenatid Eksenatid produženog djelovanja Liraglutid Liksensinatid Albiglutid Dulaglutid	Stimulacija lučenja inzulina (zavisno od glukoze); Inhibicija lučenja glukoza (zavisno od glukoze); Usporeno pražnjenje želuca; Osjećaj sitosti	post-prandijalna snažna snažna post-prandijalna snažna	nizak	gubitak	Kontraindikacija – stadij 3b Nadzor – stadij 3a Kontraindikacija – stadij 3b	Nije potrebno prilagođavanje doze	visoka
DPP-4 INHIBITORI	Sitagliptin Vildagliptin Saksagliptin Linagliptin Alogliptin	Stimulacija lučenja inzulina (zavisno od glukoze); Inhibicija lučenja dlukogona (zavisno od glukoze)	umjerena	nizak	neutralan	Prilagođavanje doze – stadij 3b Prilagođavanje doze – stadij 3b Prilagođavanje doze – stadij 3a Nije potrebno prilagođavanje doze Prilagođavanje doze – stadij 3b	Nije potrebno prilagođavanje doze kontraindikacija Nije potrebno prilagođavanje doze Nije potrebno prilagođavanje doze Teško oštećenje – kontraindikacija	umjerena
SGLT-2 INHIBITORI	Kanagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	Smanjenje reapsorpcije glukoze u bubrežima; Povećanje glukozurije	umjerena	nizak	gubitak	Prilagođavanje doze – stadij 3a Kontraindikacija – stadij 3a Prilagođavanje doze – stadij 3a	Teško oštećenje – kontraindikacija Teško oštećenje, prilagođavanje doze Teško oštećenje – kontraindikacija	umjerena

Naglašeni tekst označava prednost pojedinog lijeka ili grupe lijekova.

GLP-1: agonisti glukagona sličnog peptida-1; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; SGLT-2: inhibitori kotransportera natrija i glukoze 2.

Oštećenje bubrežne funkcije: stadij 3a – eGFR 45-59 ml/min/1,73m²; stadij 3b – eGFR 30-44 ml/min/1,73m²; stadij 4 – eGFR 15-29 ml/min/1,73m²; stadij 5 (zatajenje) – eGFR <15 ml/min/1,73m² (eGFR, eng. estimated glomerular filtration rate = procijenjena stopa glomerularne filtracije).

Tabela 10. Lijekovi za dijabetes i njihov efekat na pridružene riziko faktore

Lijek	Tjelesna masa	Krvni pritisak	Dislipidemija	Rizik od hipoglikemije
Inhibitori α -glukozidaze	neutralno	poboljšava	neutralno/ poboljšava	nizak
DPP-4 inhibitori	opadanje/ neutralno	neutralno	poboljšava	nizak
GLP-1 agonisti	opadanje	poboljšava	poboljšava	nizak
Inzulin	povećanje	neutralno*	poboljšava	visok
Meglitinidi	povećanje	neutralno	neutralno	umjeren
Metformin	opadanje/ neutralno	neutralno	poboljšava	nizak
SGLT2 inhibitori	opadanje	poboljšava	?	nizak
Sulfonilurea-	povećanje	neutralno	varijabilno	umjeren
TZD	povećanje	poboljšava	miješano	nizak

U nastavku slijede šematski prikazane najznačajnije preporuke Američke asocijacije kliničkih endokrinologa, Američke asocijacije za dijabetes, Evropske asocijacije za dijabetes te njihove zajedničke smjernice za tretman dijabetesa tipa 2.

AACE/ACE principi algoritma liječenja dijabetesa¹⁹³

Promjena životnog stila, uključujući smanjenje tjelesne mase uz upotrebu lijekova.

Mora se odrediti individualni cilj za HbA1c.

Ciljevi kontrole glikemije moraju biti postavljeni za glikemiju natašte i postprandijalnu glikemiju

Izbor terapije mora biti individualiziran na osnovu karakteristika pacijenta, uzimajući u obzir trošak terapije za pacijenta, restrikcije na listama, lični izbor itd.

Smanjiti rizik od hipoglikemije.

Smanjiti rizik od povećanja tjelesne mase je prioritet.

Pored inicijalnog troška terapije treba uzeti u obzir i trošak trakica, glukometra, hipoglikemije itd.

Stratifikacija izbora terapije na osnovu početnog HbA1c.

Kombinacija dva i tri lijeka obično je potrebna kako bi se postigao komplementaran efekat lijekova

Sveobuhvatno liječenje podrazumijeva terapiju za sniženje lipida kao i terapiju hipertenzije

Kontrola terapije se mora provoditi često dok se ne postigne cilj (npr. svaka 3 mjeseca), a nakon toga rjeđe.

Terapijski režim mora biti što jednostavniji kako bi se poboljšala saradnja pacijenta

Ovaj algoritam obuhvata sve lijekove za liječenje šećerne bolesti odobrene od strane FDA.

ADA/EASD preporuke: Menadžment hiperglikemije u T2DM^{55,66}

Ciljne vrijednosti i antihiperglikemijska terapija moraju biti individualizirani!

Osnova terapije T2DM: Dijeta, fizička aktivnost i edukacija

Metformin = optimalna prva linija terapije - ako nije kontraindikovano

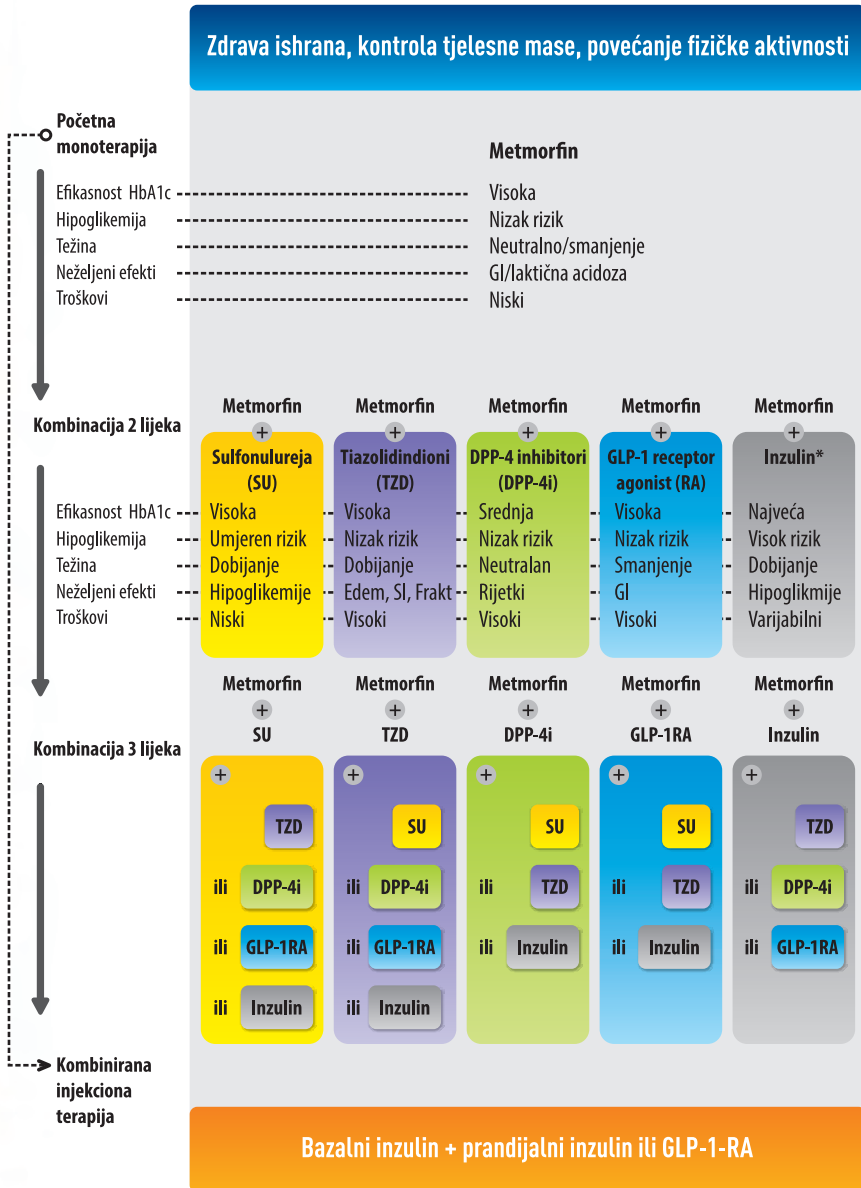
Kombinovana terapija sa 1-2 druga oralna/injekciona preparata se preporučuje ukoliko se ne postigne glikemijski cilj; obratiti pažnju na neželjene efekte

Na kraju, **mnogim pacijentima** će biti neophodna **terapija inzulinom** samostalno ili u kombinaciji sa drugim oralnim/injekcionim preparatima radi postizanja ciljnih vrijednosti glikemije.

Sve terapijske odluke treba donositi **zajedno sa pacijentom** (obratiti posebnu pažnju sklonostima, potrebama i ciljnim vrijednostima)

Glavni fokus terapije - sveobuhvatna redukcija KV rizika

ADA I EASD preporuke za uvođenje i podešavanje medikamentozne terapije kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2^{55,66}



Samokontrola dijabetesa

Kod svakog pacijenta sa dijabetesom treba provesti obuku i evaluirati primjenu postupaka samokontrole nivoa glukoze i ketonskih tijela u krvi i urinu kroz odgovarajuću edukaciju (A)

Procjena efekata tretmana poremećaja glukoregulacije u dijabetesu tipa 1

Preporučuje se:

- kontrolisati dnevni profil glikemija (prije i 1,5-2h poslije glavnog obroka, prije spavanja i u 03h) najmanje 2 puta sedmično, a u međuvremenu kontrolisati nivo glikemije natašte najmanje još jednom sedmično;
- kontrolisati nivo glikemije više puta dnevno tokom akutizacije komorbiditetnih stanja, izmjene načina života ili u slučaju neprepoznavanja hipoglikemija;
- kontrolisati posebno nivo glikemije noću (02-04h) ako se sumnja na neprepoznavanje hipoglikemija u toku noći;
- neophodna je češća kontrola kada postoje varijacije u načinu ishrane ili fizičke aktivnosti;
- neophodna je posebna oprema za samokontrolu glikemija osobe sa oštećenim vidom;
- kontrolisati ketonska tijela u krvi i/ili ketonuriju kada postoji hiperglikemija, akutna bolest ili povraćanje;
- kontrolisati nivo HbA1c na 3 (nezadovoljavajuća kontrola glikemije) - 6 mjeseci (zadovoljavajuća kontrola glikemije);
- analizirati postojanje hipoglikemijskih epizoda u slučaju normalnih ili niskih nivoa HbA1c
- analizirati individualnu povezanost postizanja ciljnih terapijskih vrijednosti glikemije i HbA1c i promjene kvaliteta života u cilju njihovog usklađivanja

Procjena efekata tretmana poremećaja glukoregulacije u dijabetesu tipa 2

Preporučuje se:

- Kod pacijenata na medikamentoznoj terapiji oralnim sredstvima kontrolisati dnevni profil glikemija najmanje jednom mjesečno, u međuvremenu kontrola glikemija natašte i postprandijalno još jednom sedmično.

- Kod pacijenata na terapiji inzulinom ili kombinovanoj terapiji (oralni preparati + inzulin) kontrolisati dnevni profil glikemija jednom sedmično, u međuvremenu kontrola glikemija natašte i postprandijalno još jednom sedmično.
- Kontrolisati nivo glikemije više puta dnevno tokom akutizacije komorbiditetnih bolesti, izmjene načina života ili u slučaju neprepoznavanja hipoglikemija.
- Kontrolisati posebno nivo glikemije noću (02-04h) ako se sumnja na neprepoznavanje hipoglikemija u toku noći.
- Neophodna je češća kontrola kada postoje varijacije u načinu ishrane ili fizičke aktivnosti.
- Neophodna je posebna oprema za samokontrolu glikemija osobe sa oštećenim vidom.
- Kontrolisati ketonska tijela u krvi i/ili ketonuriju kada postoji hiperglikemija, akutna bolest ili povraćanje.
- Kontrolisati nivo HbA1c na 3-6 mjeseci zavisno od postignutog stepena kontrole glikemije.
- Analizirati postojanje hipoglikemijskih epizoda u slučaju normalnih ili niskih nivoa HbA1c.
- Analizirati individualnu povezanost postizanja ciljnih terapijskih vrijednosti glikemije i HbA1c i promjene kvaliteta života u cilju njihovog usklađivanja.

12. TRETMAN GOJAZNOSTI U DIJABETESU TIPA 2¹⁹⁵

Prednosti redukcije težine:

- odlaže se progresija predijabetesa u dijabetes tipa 2
- pozitivni uticaj na liječenje dijabetesa tipa 2 (u ranoj fazi razvoja bolesti)
- poboljšava mobilnost, fizičku i seksualnu funkciju i kvalitet života

Preporuke: Procjena

- Kod svakog susreta sa pacijentom, treba izračunati BMI i dokumentovati isti u medicinskom nalazu (B)
- Razgovarati sa pacijentom

Tretman	Kategorija BMI (kg/m ²)				
	23* ili 25-26.9	27.0-29.9	27.5 * ili 30-34.9	35.0-39.9	≥40
Dijeta, fizička aktivnost, bihejvioralna terapija	+	+	+	+	+
Farmakološka terapija		+	+	+	+
Metabolička hirurgija			+	+	+

*azijski Amerikanci (normalno <23)

+tretman može biti indiciran za odabrane, motivirane pacijente

Preporuke: Prehrana, fizička aktivnost i bihejvioralna terapija

- Prehrana, fizička aktivnost i bihejvioralna terapija dizajnirana je da postigne gubitak težine od 5% i treba je predložiti gojaznim i osobama sa prekomjernom tjelesnom težinom sa dijabetesom tipa 2, spremnim za postizanje redukcije tjelesne mase (A)
- Intervencija treba biti intenzivna (≥16 sesija za 6 mjeseci) i usredsređuje se na dijetu, fizičku aktivnost i strategije ponašanja kako bi se postigao energetska deficit od 500-750 kcal/dan (A)

- Dijetu treba individualizovati (A)
- Pacijentima koji postignu kratkoročne ciljeve redukcije težine treba preporučiti dugoročne programe održavanja težine (A)
- Kratkoročne (tromjesečne) intervencije koje koriste izrazito nisko-kalorijske dijetu (<800 kcal/dan) i potpune zamjene obroka, mogu biti predložene odabranim pacijentima uz medicinski nadzor. Da bi se održao gubitak težine, takvi programi moraju sadržati dugoročnu, sveobuhvatnu edukaciju o održavanju težine (B)

Preporuke: Farmakoterapija

- Prilikom izbora lijekova za snižavanje glukoze kod gojaznih ili osoba sa povišenom tjelesnom težinom razmotriti njihov uticaj na težinu (D)
- Smanjiti lijekove za komorbiditetna stanja koji su povezani sa povećanjem tjelesne mase (D)
- Sredstva za smanjenje tjelesne mase za odabrane pacijente, mogu biti efikasnija uz dijetu, fizičku aktivnost i bihevioralnu terapiju (A)
- Ako je odgovor na medikamentoznu terapiju <5% nakon 3 mjeseca ili ima problema sa tolerancijom ili sigurnošću, isključiti lijek i razmotriti alternativne lijekove ili pristupe liječenju (A)

Metabolička hirurgija (barijatrijska hirurgija)

- Dokazi podržavaju gastrointestinalne operacije kao efikasne tretmane za pacijente sa prekomjernom tjelesnom težinom i dijabetesom tipa 2.
- Randomizirane kontrolisane studije sa postoperativnim praćenjem u rasponu od 1 do 5 godina su dokumentovale remisiju dijabetesa kod 30-63% pacijenata.
- Sa ili bez recidiva dijabetesa, većina pacijenata koji su podvrgnuti operaciji održavaju značajno poboljšanje glikemijske kontrole najmanje 5 do 15 godina.
- Treba preporučiti metaboličku hirurgiju za tretman dijabetesa tipa 2, za sve hirurški odgovarajuće pacijente sa BMI > 40 (37,5*) i one sa BMI 35,0-39,9 (32,5-37,4*) kada je hiperglikemija neadekvatno kontrolisana uprkos promjeni načina života i optimalnoj medicinskoj terapiji (A)
- Metaboličku hirurgiju treba razmotriti kao tretman dijabetesa tipa 2 i kada je BMI 30-34,9 (27,5-32,4*) u slučaju neadekvatno kontrolisanog dijabetesa uprkos optimalnoj medicinskoj kontroli oralnim ili injekcionim lijekovima (uključujući inzulin). (B)

- Metabolička hirurgija se mora izvoditi u velikim centrima sa multidisciplinarnim timovima koji imaju iskustva u tretmanu dijabetesa i gastrointestinalnoj hirurgiji (C)
- Nakon operacije moraju biti obezbjeđeni dugotrajna podrška za životni stil i rutinski nadzor stanja mikronutrijenata/nutrijenata (C)
- Osobe kod kojih se planira metabolička hirurgija treba predhodno uputiti na sveobuhvatnu procjenu mentalnog statusa (B). Operaciju treba odložiti kod pacijenata sa istorijom zloupotrebe alkohola ili opojnih supstanci, značajnom depresijom, suicidalnim idejama ili drugim mentalnim zdravstvenim stanjima sve dok se navedeno ne riješi u potpunosti (D)
- Kod osoba koje se podvrgavaju metaboličkoj hirurgiji treba procijeniti potrebu za psihijatrijskim zdravstvenim uslugama kako bi im pomogli da se prilagode medicinskim i psihosocijalnim promjenama nakon operacije (C)

*azijski Amerikanci (normalno <23)

13. TRETMAN KARDIOVASKULARNIH BOLESTI I RIZIKA¹⁹⁶

Kardiovaskularna bolest (KVB)

- KVB je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod osoba sa dijabetesom.
- Najviše doprinosi povećanju direktnih/indirektnih troškova.
- Uobičajena stanja koja su prisutna kod dijabetesa tipa 2 (npr. hipertenzija, dislipidemija) su jasni faktori rizika za KVB.
- Dijabetes sam za sebe je nezavisan faktor rizika za KVB.
- Potrebno je kontrolisati individualne kardiovaskularne faktore rizika kako bi spriječili/usporili KVB kod osoba sa dijabetesom.
- Sistematski procijeniti sve pacijente sa dijabetesom za kardiovaskularne faktore rizika.

Hipertenzija

- Zajednički komorbiditet sa dijabetesom
- Prevalenca zavisi od vrste dijabetesa, starosti, BMI, etničke pripadnosti
- Glavni faktor rizika za KVB i mikrovaskularne komplikacije
- U dijabetesu tipa 1, hipertenzija često proizilazi iz osnovne bolesti bubrega
- Kod dijabetesa tipa 2, hipertenzija koegzistira sa drugim kardiometaboličkim faktorima rizika.

Kontrola krvnog pritiska i dijabetesa tipa 2

Akcija za kontrolu kardiovaskularnog rizika kod dijabetesa (ACCORD): Da li si-stolni krvni pritisak <120 obezbjeđuje bolju kardiovaskularnu zaštitu od sistolnog krvnog pritiska 130-140? Ne.

ADVANCE-BP: Pokazala je značajno smanjenje rizika.

Preporuke: Hipertenzija / kontrola krvnog pritiska

Skrining i dijagnoza:

- Krvni pritisak treba mjeriti prilikom svake rutinske posjete (B)

- Pacijenti kod kojih se sumnja na povišen krvni pritisak treba da imaju potvrđen povišen krvni pritisak u mjerenjima u različitim danima (B)

Ciljevi za sistolni krvni pritisak:

- Ciljna vrijednost kod osoba sa dijabetesom i hipertenzijom treba biti <140 mmHg (A)
- Niže ciljne vrijednosti, kao što je vrijednost <130 mmHg, mogu biti prikladne za osobe sa visokim rizikom od KVB-a, ako se iste mogu postići bez nepotrebnog opterećenja (C)

Ciljevi za dijastolni krvni pritisak:

- Osobe sa dijabetesom treba tretirati kako bi se postigao dijastolni krvni pritisak <90 mmHg (A)
- Niži dijastolni ciljevi, kao što je vrijednost <80 mmHg, mogu biti prikladni za određene osobe sa visokim rizikom za KVB, ako se mogu postići bez nepotrebnog opterećenja (C)

Trudnice:

- Kod trudnica sa dijabetesom i hroničnom hipertenzijom, ciljne vrijednosti krvnog pritiska od 120-160/80-105 mmHg su predložene u interesu optimizacije dugoročnog zdravlja majki i minimiziranja oštećenja razvoja fetusa (D)

Preporuke: Hipertenzija / tretman krvnog pritiska

- Pacijentima sa krvnim pritiskom > 120/80 treba savjetovati promjene životnog stila (B)
- Kod pacijenata sa potvrđenim krvnim pritiskom > 140/90, pored promjene životnog stila, treba započeti farmakološku terapiju uz blagovremenu naknadnu titraciju iste, radi postizanja ciljeva krvnog pritiska (A)
- Kod pacijenata sa potvrđenim krvnim pritiskom >160/100mmHg, pored promjene životnog stila, treba odmah započeti i blagovremeno titrirati dva lijeka ili fiksnu kombinaciju lijekova, koja dokazano redukuje kardiovaskularne događaje kod pacijenata sa dijabetesom (A)

- Intervencije u životnom stilu uključuju:
 - redukciju težine ukoliko je ista prekomjerna
 - DASH - dijeta
 - umjereno unošenje alkohola
 - povećanu fizičku aktivnost
- Liječenje hipertenzije treba da sadrži: (A)
 - ACE inhibitor
 - blokator angiotenzin II receptora (ARB)
 - diuretik poput tiazida
 - blokatori dihidropiridin kalcijumskih kanala
- Da bi se postigle ciljne vrijednosti krvnog pritiska obično je potrebna multipla terapija lijekovima (dva ili više lijekova sa maksimalnim dozama)
- Kod pacijenata sa dijabetesom i odnosom albumin-kreatinin u urinu > 300 mg/g kreatinina (A) ili 30-299 mg/g kreatinina (B), kao prva linija liječenja za hipertenziju preporučuje se ACE inhibitor ili ARB, pri maksimalnoj tolerantnoj dozi. Ako se jedna klasa ne podnosi, treba je zamjeniti drugom (B)
- Pri upotrebi ACE inhibitora, ARB ili diuretika, treba pratiti nivo serumskog kreatinina/eGFR i nivo kalija (B)

Preporuke: Tretman lipida

- kod odraslih koji ne uzimaju statine, skrining lipidnog profila je potreban (D):
 - pri dijagnozi dijabetesa
 - pri inicijalnoj medicinskoj evaluaciji
 - i svakih 5 godina, ili češće ako je potrebno
- ponoviti profil lipida kod iniciranja terapije statinom, i periodično nakon toga (D)
- da bi poboljšali profil lipida kod pacijenata sa dijabetesom, preporučuje se modifikacija načina života (A), sa fokusom na:
 - redukciju težine (ako je potrebno)
 - smanjenje zasićenih masti, transmasti, unosa holesterola
 - povećanje ω -3 masnih kiselina, viskoznih vlakana, biljnih stanola/sterola
 - povećana fizička aktivnost

- Intenzivirati terapiju promjene životnog stila i optimizirati kontrolu glikemije kod pacijenata sa: (C)
 - nivoom triglicerida $> 1,7$ mmol/L (150 mg/dL) i / ili
 - HDL holesterolom $< 1,0$ mmol/L (40 mg/dL) kod muškaraca i $< 1,3$ mmol/L (50 mg/dL) kod žena
- Za pacijente sa nivoom triglicerida natašte ≥ 5.7 mmol/L (500 mg/dL), procijeniti sekundarne uzroke i razmotriti medicinsku terapiju kako bi smanjili rizik od pankreatitisa (C)

Tabela 11. Preporuke za liječenje statinima kod osoba sa dijabetesom

Starosna dob	Riziko faktori	Intenzitet statinske terapije
<40 godina	Nijedan ASCVD riziko faktor ASCVD	Ne Umjeren ili visok Visok
40-75 godina	Nijedan ASCVD riziko faktor ACS i LDL ≥ 1.3 ili kod pacijenata sa istorijom ASCVD-a koji ne podnose statine	Umjeren Visok Umjeren + ezetimibe
>75 godina	Nijedan ASCVD riziko faktor ASCVD ACS i LDL ≥ 1.3 ili kod pacijenata sa istorijom ASCVD-a koji ne podnose statine	Umjeren Umjeren ili visok Visok Umjeren + ezetimibe

ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease)

ACS (Acute Coronary Syndrome)

- U kliničkoj praksi, intenzitet terapije statinima treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnika na lijek (npr. neželjeni efekti, podnošenje, nivo LDL holesterola) (D)
- Ezetimibe + umjerenom intenzivirana statinska terapija daje dodatnu KV korist u odnosu na samu statinsku terapiju umjerenog intenziteta; razmotriti je li za pacijente sa skorašnjim akutnim koronarnim sindromom i LDL ≥ 1.3 mmol/L (50mg/dL) (A) ili kod pacijenata sa istorijom ASCVD-a koji ne tolerišu statinsku terapiju visokog intenziteta (D)
- Kombinovana terapija (statin/fibrat) ne poboljšava ishode ASCVD i generalno se ne preporučuje (A). Razmotriti terapiju sa statinom i fenofibratom

za muškarce sa trigliceridima $\geq 2,3$ mmol/L (204 mg/dL) i HDL $\leq 0,9$ mmol/L (34 mg/dL) (B)

- Kombinovana terapija (statin/niacin) nije pokazala dodatnu korist od KV-a u odnosu na monoterapiju statinima, te može povećati rizik od moždanog udara i ne preporučuje se (A)
- Terapija statinima je kontraindikovana u trudnoći (B)

Statinska terapija visokog i umjerenog intenziteta *

Statinska terapija visokog intenziteta smanjuje LDL za $\geq 50\%$	Statinska terapija srednjeg intenziteta smanjuje LDL za 30 - $< 50\%$
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg
	Simvastatin 20-40 mg
	Pravastatin 40-80 mg
	Lovastatin 40 mg
	Fluvastatin XL 80 mg
	Pitavastatin 2-4 mg

* Jednom dnevno doziranje. XL, produženo oslobađanje

Preporuke: Antitrombotični agensi

Razmotriti terapiju aspirinom (75-162 mg/dan): (C)

- Kao strategiju primarne prevencije kod osoba sa dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 uz povećani kardiovaskularni rizik
- Kod većine muškaraca ili žena sa dijabetesom starosti ≥ 50 godina koji imaju barem jedan dodatni značajan faktor rizika, uključujući:
 - porodičnu istoriju prijevremenog ASCVD
 - hipertenziju
 - pušenje
 - dislipidemiju
 - albuminuriju

- Aspirin se ne preporučuje za prevenciju ASCVD za odrasle osobe sa dijabetesom pri malom riziku od ASCVD-a, s obzirom na potencijalne štetne efekte od krvarenja (C)
 - Nizak rizik: muškarci i žene sa dijabetesom starosti <50 godina bez značajnih dodatnih ASCVD faktora rizika
- Kod pacijenata sa dijabetesom starosti <50 godina sa multiplim faktorima rizika (npr. 10-godišnji rizik 5-10 %), neophodna je klinička procjena (D)
- Koristiti aspirin (75-162 mg/dan) kao sekundarnu prevenciju kod osoba sa dijabetesom i istorijom ASCVD (A).
- Za pacijente sa ASCVD i alergijom na aspirin, treba koristiti klopidogrel (75 mg/dan). (B)
- Dvostruka antitrombotična terapija je razumna do godinu dana nakon akutnog koronarnog sindroma (B)

Preporuke: Koronarna bolest srca

Skrining

- Kod asimptomatskih pacijenata rutinski skrining za koronarnu bolest srca (CAD) se ne preporučuje i isti ne poboljšava ishode ASCVD faktora rizika (A).
- Razmotriti ispitivanje za CAD u slučaju:
 - atipičnih simptoma od strane srca (npr. neobjašnjiva dispneja, neugodnost u prsima)
 - znakova ili simptoma drugih vaskularnih bolesti (tranzitorni ishemijski napad, moždani udar, klaudikacija ili periferna arterijska bolest- PAD)
 - EKG abnormalnosti (npr. Q talasi). (D)

Tretman

- Kod pacijenata sa poznatim ASCVD, koristiti aspirin i statinsku terapiju (ako nisu kontraindikovani) (A) i razmotriti terapiju sa ACE inhibitorima (C) kako bi smanjili rizik od kardiovaskularnih događaja.
- Kod pacijenata sa prethodnim infarktomiokarda, terapiju sa β -blokatorima treba nastaviti najmanje 2 godine nakon događaja (B)
- Kod pacijenata sa simptomatskim srčanim popuštanjem, TZD ne treba koristiti (A)
- Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i stabilnom kardijalnom insuficijencijom, metformin se može koristiti ako je bubrežna funkcija normalna, ali se treba izbjegavati kod nestabilnih ili hospitalizovanih pacijenata sa srčanim popuštanjem (B)

14. MIKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE I NJEGA STOPALA¹⁹⁷

Preporuke: Dijabetička nefropatija

Skrining:

- Najmanje jednom godišnje treba analizirati albuminuriju i procijenjenu stopu glomerularne filtracije (eGFR):
 - kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 sa dužinom trajanja dijabetesa ≥ 5 godina (B)
 - kod svih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (B)
 - kod svih pacijenata sa komorbiditetnom hipertenzijom (B)

Tabela 12. Stepeni hronične bolesti bubrega

Stepen	Opis	eGFR (mL/min/1.73m ²)
1	Oštećenje bubrega* sa normalnim ili povećanim eGFR	≥ 90
2	Oštećenje bubrega* sa blagim sniženjem eGFR	60-89
3	Umjereno snižen eGFR	30-59
4	Ozbiljno sniženje eGFR	15-29
5	Otkazivanje bubrega	<15 ili dijaliza

eGFR = procijenjena stopa glomerularne filtracije

* Oštećenje bubrega definisano kao abnormalnost u patološkim, urinskim, krvnim ili imaging testovima.

Tretman

- Optimizirati glikemijsku kontrolu kako bi se smanjio rizik ili usporila progresija dijabetičke nefropatije (A)
- Optimizirati kontrolu krvnog pritiska kako bi se smanjio rizik ili usporila progresija dijabetičke nefropatije (A)
- Za osobe sa ne-dijaliznom dijabetičkom nefropatijom, unošenje proteina treba ograničiti na 0,8 g/kg tjelesne mase dnevno. Za pacijente na dijalizi, trebalo bi razmotriti veći unos proteina u prehrani (B)
- Kod pacijenata sa dijabetesom i hipertenzijom (ne trudnice), preporučuje se ili ACE inhibitor ili ARB za one sa srednjom albuminurijom (30-299 mg/g

kreatinina) (B), te za pacijente sa albuminurijom ≥ 300 mg/g kreatinina i / ili eGFR < 60 (A)

- Kada se koriste ACE inhibitori, ARB ili diuretici, razmotriti praćenje serumskog kreatinina i kalija (D)
- Kontinuirano praćenje UACR je potrebno kod pacijenata sa albuminurijom na tretmanu sa ACE inhibitorima ili ARB-ima, radi procijene odgovora na tretman i progresiju dijabetičkog bubrežnog oboljenja (D)
- ACE inhibitor ili ARB se ne preporučuje za primarnu prevenciju dijabetičke nefropatije kod pacijenata sa normalnim krvnim pritiskom, normalnim UACR (< 30 mg/g kreatininom) i normalnim eGFR (B)
- Kada je eGFR < 60 , potrebna je evaluacija i upravljanje potencijalnim komplikacijama hronične bubrežne bolesti (D)
- Ako pacijenti imaju eGFR < 30 , potrebna je procjena za liječenje dijalizom (A)
- Odmah se obratiti nefrologu (B)

Tabela 13. Tretman hronične bolesti bubrega u dijabetesu

eGFR	Preporuka
Svi pacijenti	Godišnja analiza kreatinina, kalija, albuminurije
45-60	Uputiti nefrologu ukoliko postoji mogućnost nedijabetičke bolesti bubrega. Razmisliti o prilagođavanju doze lijekova. Pratiti eGFR svakih 6 mjeseci. Pratiti elektrolite, bikarbonate, hemoglobin, kalcij, fosfor, paratireoidni hormon najmanje godišnje. Obezbijediti dovoljno vitamina D. Testirati gustoću kostiju. Uputiti na edukciju o prehrani
30-44	Pratiti eGFR svaka 3 mjeseca. Pratiti elektrolite, bikarbonate, kalcij, fosfor, paratireoidni hormon, hemoglobin, albumine svakih 3-6 mjeseci. Razmisliti o potrebi prilagođavanja doze lijekova
<30	Uputiti nefrologu

Preporuke: Dijabetička retinopatija

- Kako bi smanjili rizik ili usporili progresiju retinopatije potrebno je:
 - optimizirati kontrolu glikemije (A)
 - optimizirati kontrolu krvnog pritiska (A)

Skrining:

- Inicijalni i sveobuhvatni pregled očiju od strane oftalmologa:
 - odrasli sa dijabetesom tipa 1, sa trajanjem dijabetesa od 5 godina (B)
 - pacijenti sa dijabetesom tipa 2 u vrijeme postavljanja dijagnoze dijabetesa (B)

- Ako nema dokaza o retinopatiji na jednom ili više pregleda, pregledi se mogu vršiti svake 2 godine (B)
- Ako je prisutna dijabetička retinopatija, naredne preglede treba ponavljati najmanje jednom godišnje (B)
- Ako retinopatija napreduje ili prijete opasnost od iste, potrebno je češće ispitivanje (B)
- Retinalna fotografija može poslužiti kao skrining za retinopatiju, ali nije zamjena za sveobuhvatni pregled očiju (D)
- Žene sa već postojećim dijabetesom koje planiraju trudnoću ili su zatrudnile (B)
 - imaju povećan rizik razvoja i/ili progresije dijabetičke retinopatije
 - ispitivanje oka trebalo bi realizirati prije trudnoće ili u prvom tromjesečju, a zatim svaka 3 mjeseca i godinu dana nakon porođaja u zavisnosti od stepena retinopatije

Tretman:

- Pacijente sa makularnim edemom, sa ozbiljnom ne-proliferativnom dijabetičkom retinopatijom (NPDR) ili proliferativnom dijabetičkom retinopatijom (PDR) odmah uputiti oftalmologu koji ima iskustva u liječenju dijabetičke retinopatije (A)
- Laserska fotokoagulaciona terapija je indicirana za redukciju rizika od gubitka vida kod pacijenata sa visoko rizičnom PDR i, u nekim slučajevima sa ozbiljnom NPDR (A)
- Intravitrealne injekcije VEGF-a su indicirane za dijabetički makularni edem (A)
- Retinopatija nije kontraindikacija za terapiju aspirinom kao kardioprotekciju, jer ne povećava rizik od hemoragije na retini (A)

Dijabetička neuropatija (DPN)

Rano prepoznavanje i tretman su važni jer:

1. Postoje brojne opcije tretmana.
2. Do 50% DPN može biti asimptomatsko.
3. Prepoznavanje i tretman mogu poboljšati simptome, smanjiti posljedice i poboljšati kvalitet života.

Skrining:

- Analizirati sve pacijente za DPN kod postavljanja dijagnoze dijabetesa tipa 2; 5 godina nakon dijagnoze za dijabetes tipa 1, i najmanje jednom godišnje nakon toga (B)

- Procjena bi trebala uključivati anamnezu i testiranje sa 10 g monofilamentom, osjećaj vibracija (funkcija velikih vlakana) i temperaturu ili ubod iglom (funkcija malih vlakana) (B)
- Simptome autonomne neuropatije treba procijeniti kod pacijenata sa mikrovaskularnim i neuropatskim komplikacijama (D)

Tretman:

- Optimizirati kontrolu glikemije kako bi se spriječio ili odložio razvoj neuropatije kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 i usporila progresija kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (B)
- Treba procijeniti i liječiti pacijente kako bi smanjili bol kod DPN (B) i simptome autonomne neuropatije te poboljšali kvalitet života (D)

Nova preporuka:

- Pregabalin ili duloksetin se preporučuju kao inicijalni farmakološki tretman za neuropatske bolove kod dijabetesa.

Preporuke: njega stopala¹⁹⁸

- Izvršiti sveobuhvatni pregled stopala na godišnjem nivou kako bi se identifikovali faktori rizika za ulkuse i amputacije (B)
- Stopala treba pregledati kod osoba sa dijabetesom pri svakoj posjeti (C)
- Anamneza treba da sadrži podatke o prethodnim ulceracijama, amputacijama, Charcot stopalu, angioplastičnim ili vaskularnim operacijama, pušenju cigareta, retinopatiji i bubrežnoj bolesti; trebalo bi procijeniti i trenutne simptome neuropatije i vaskularnih bolesti (B)
- Evaluacija treba da obuhvata pregled kože, procjenu deformiteta stopala, neurološku procjenu i vaskularnu procjenu (B)
- Pacijenti sa simptomima klaudikacije, smanjenja ili odsustva pulsa na stopalu trebaju biti upućeni na dalju vaskularnu procjenu (C)
- Multidisciplinarni pristup se preporučuje za pojedince sa ulkusima stopala i visoko rizičnim stopalima (B)
- Pacijentima sa visoko rizičnim stopalima preporučuje se specijalizirana ortopedska obuća (B)
- Uputiti pacijente koji puše ili koji imaju komplikacije na donjim ekstremitetima, strukturne abnormalnosti ili PAD kod specijaliste za njegu stopala (C)
- Obezbjediti edukaciju za samopomoć svim pacijentima sa dijabetesom (B)
- Da bi izvršili 10-g monofilament test, treba postavite iglu pod pravim uglom na kožu izvršiti umjereni pritisak; držati na mjestu 1 sekundu i otpustiti.
- Test monofilamenta treba obaviti na označenim mjestima dok su oči pacijenta zatvorene.

15. DIJABETES KOD STARIH OSOBA¹⁹⁹

- 26% pacijenata starijih od 65 godina ima dijabetes.
- Starije odrasle osobe imaju veću stopu prerane smrti, funkcionalne invalidnosti i koegzistirajućih bolesti.
- Veći rizik od polifarmacije, kognitivnog oštećenja, urinarne inkontinencije, fraktura i upornog bola.
- Veći rizik od depresije
- Skrining za komplikacije treba individualizovati i isti periodično ponavljati.
- Funkcionalno i kognitivno intaktne starije odrasle osobe (stariji od 65 godina) sa značajno dužim očekivanim životnim vijekom, trebaju dobiti dijabetičnu zaštitu koristeći ciljeve za mlađe odrasle osobe (C)
- Odrediti ciljeve i terapijske pristupe procjenom medicinskih, funkcionalnih, mentalnih i socijalnih mogućnosti za tretman dijabetesa kod starijih osoba (C)

Preporuke:

- Glikemijski ciljevi za neke starije odrasle osobe mogu biti fleksibilniji, ali treba izbjegavati hiperglikemiju koja dovodi do simptoma ili rizika od akutnih hiperglikemijskih komplikacija kod svih pacijenata (C)
- Kod starijih osoba sa dijabetesom treba izbjegavati hipoglikemiju. Treba pregledati i uskladiti glikemijske ciljeve sa farmakološkim intervencijama (B)
- Kod pacijenata sa dijabetesom koji borave u objektima za dugotrajnu njegu treba napraviti pažljivu procjenu kako bi uspostavili glikemijski cilj i napravili odgovarajući izbor lijekova za snižavanje glukoze (D)
- Ostali kardiovaskularni faktori rizika kod starijih osoba trebaju biti tretirani uzimajući u obzir korist i individualnost pacijenta (D)
 - Liječenje hipertenzije je indicirano kod većine starijih osoba (C)
 - Osobe koje imaju životni vijek koji je jednak vremenskom okviru primarne ili sekundarne prevencije mogu imati koristi od terapije hipolipemicima i aspirinom (D)
- Kada je potrebna palijativna njega, stroga kontrola krvnog pritiska nije potrebna i terapija se može isključiti. Intenzitet tretmana lipida takođe može biti fleksibilan i hipolipemici se mogu isključiti (D)
- Skrining za komplikacije treba individualizirati, ali pažnju treba posvetiti komplikacijama koje bi dovele do funkcionalnog oštećenja (C)

- Skrining za gerijatrijske sindrome može biti prikladan kod starijih osoba sa ograničenjima u osnovnim aktivnostima u svakodnevnom životu (C)
- Starije odrasle osobe sa dijabetesom treba smatrati populacijom visokog prioriteta za skrining i liječenje depresije (B)
- Za odrasle osobe starije od 65 godina ili starije indiciran je godišnji skrining za rano otkrivanje blagih kognitivnih oštećenja ili demencije (B)
- Razmotriti mogućnosti edukacije o dijabetesu za osoblje objekata za dugotrajnu njegu (D)
- Cjelokupan komfor, prevencija simptoma stresa i očuvanje kvaliteta života i dostojanstva su primarni ciljevi za tretman dijabetesa na kraju života (D)

16. DIJABETES KOD DJECE I ADOLESCENATA²⁰⁰

Dijabetes tipa 1

- $\frac{3}{4}$ svih slučajeva dijabetesa tipa 1 čine pacijenti mlađi od 18 godina.
- Kod pružanja dijabetične zaštite djece i adolescenata sa dijabetesom tipa 1, moraju se uzeti u obzir mnogi jedinstveni aspekti njege i tretmana.
- Posebno je neophodno obratiti pažnju na porodičnu dinamiku, razvojne faze, fiziološke razlike.

DSME i DSMS

- Mladi sa dijabetesom tipa 1 i njihovi roditelji/negovatelji bi trebalo da dobiju individualiziranu edukaciju (DSME i DSMS) po postavljanju dijagnoze i kontinuirano nakon toga u skladu sa nacionalnim standardima (B)

Psihosocijalna pitanja

- Prilikom dijagnoze i tokom rutinske njege, treba procijeniti psihosocijalno i porodično stanje koji mogu uticati na pridržavanje tretmana. Obezbijediti obučene profesionalce za mentalno zdravlje, uz iskustvo u tretmanu dijabetesa kod djece (D)
- Podsticati uključivanje porodice u tretman dijabetesa. Prezahtjevni zadaci kao i prijevremeno preuzimanje dijabetičke njege kod djece i adolescenata, mogu dovesti do nepažnje i pogoršanja glikemijske kontrole (B)
- Stručnjake za mentalno zdravlje treba smatrati integralnim članovima multidisciplinarnog tima za dijabetes kod djece (D)

- Kod mladih iz problematičnih porodica, sa ponovljenim hospitalizacijama zbog dijabetičke ketoacidoze ili stresa, razmotriti upućivanje u službe za mentalno zdravlje radi procjene i liječenja (D)
- Adolescenti bi trebali započeti sa samokontrolom sa 12 godina (D)
- Počevši od puberteta, savjetovanje o trudnoći treba uključiti u rutinsku dijabetičnu zaštitu za sve djevojke u reproduktivnoj dobi (A)
- Ciljna vrijednost HbA1c od <7.5% se preporučuje u svim pedijatrijskim starosnim grupama (D)

Tabela 14. Kontrola glikemije u dijabetesu tipa 1:

Ciljna vrijednost glukoze		HbA1c	Optimalno
Prije obroka	Prije spavanja / tokom noći		
5,0-7,2 mmol/L (90-130 mg/dL)	5,0-8,3 mmol/L (90-150 mg/dL)	<7.5%	Niži cilj (<7.0%) je razuman ako se može postići bez epizoda hipoglikemije

1. Ciljeve treba individualizovati; niži ciljevi mogu biti prihvatljivi.
2. Izmijeniti glikemijske ciljeve kod mladih sa čestim hipoglikemijama ili neprepoznatim hipoglikemijama.
3. Mjeriti postprandijalni nivo glukoze ukoliko postoji diskrepanca između preprandijalnog nivoa glukoze i HbA1c kod procjene glikemije u bazal-bolus režimima.

Autoimune bolesti

- Procijeniti prisustvo autoimunih stanja povezanih sa dijabetesom tipa 1 ubrzo nakon dijagnoze i ukoliko se razviju simptomi (D)

Bolesti štitne žlijezde

- Testirati djecu sa dijabetesom tipa 1 za anti-tiroidnu peroksidazu (anti-TPO) i anti-tireoglobulinska antitijela (anti-Tg) ubrzo nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa (D)
- Izmjeriti koncentraciju tireostimulirajućeg hormona (TSH) ubrzo nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa tipa 1 i uspostavljanja glikemijske kontrole. Ako je vrijednost normalna, razmotriti ponovno testiranje svakih 1-2 godine ili ranije ako pacijent razvije simptome koji ukazuju na disfunkciju štitne žlijezde, uvećanje štitne žlijezde, abnormalnu brzinu rasta ili neobjašnjive glikemijske varijacije (D)

Celiakija

- Razmotriti skrining osoba sa dijabetesom tipa 1 na celiakiju ubrzo nakon dijagnoze dijabetesa (D)
- Razmisliti o skriningu na celiakiju kod osoba koje imaju: bliske srodnike sa celiakijom, nizak rast, gubitak tjelesne mase, dijareju, nadimanje, abdominalni bol ili znake malapsorpcije ili kod djece sa neobjašnjivim hipoglikemijama ili sa pogoršanjem glikemijske kontrole (D)
- Osobe sa biopsijom potvrđenom celiakijom treba staviti na dijetu bez glutena i uputiti na konsultacije sa dijetetičarom koji ima iskustva u tretmanu dijabetesa i celiakije (B)

Hipertenzija - skrining

- Mjeriti krvni pritisak pri svakoj rutinskoj posjeti. Kod djece kod kojih se ustanovi normalan do povišen krvni pritisak treba ponoviti mjerenje krvnog pritiska u 3 različita dana (B)

Tretman hipertenzije:

- Inicijalno tretiranje granično povišenog krvnog pritiska uključuje modifikaciju prehrane i povećanu tjelesnu aktivnost, u cilju kontrole tjelesne mase. Ukoliko ciljna vrijednost krvnog pritiska nije postignuta za 3-6 mjeseci inicijalne intervencije u načinu života, razmotriti farmakološki tretman (D)
 - Pored modifikacije stila života, farmakološki tretman hipertenzije treba razmotriti čim se potvrdi hipertenzija (D)
 - Razmotriti ACE inhibitore ili ARB za početni farmakološki tretman hipertenzije, nakon reproduktivnog savjetovanja zbog potencijalnih teratogenih efekata oba lijeka (D)
- Cilj tretmana je krvni pritisak <90 percentila za uzrast, pol i visinu (D)

Dislipidemija - Testiranje

- Ubrzo nakon dijagnoze dijabetesa (nakon uspostavljanja kontrole glikemije) uraditi lipidni profil kod djece starosti ≥ 10 godina (D)
- Ako su lipidi abnormalni, potreban je godišnji monitoring. Ako su vrijednosti LDL-a <2,59 mmol/L (100 mg/dL), profil lipida raditi svakih 3-5 godina (D)

Tretman dislipidemija

- Inicijalna terapija: optimizirati kontrolu glikemije i reducirati unos zasićenih masti u prehrani
- Nakon 10 godina starosti, preporučuje se statin kod pacijenata koji, uprkos dobroj glikemijskoj kontroli i promjenama životnog stila i dalje imaju LDL holesterol > 4.1 mmol/L (160 mg/dL) ili LDL holesterol > 3.4 mmol/L (130 mg/dL) i jedan ili više faktora rizika za KVB (D)

- Cilj terapije je LDL < 2,59 mmol/l (100 mg/dL) (D)

Pušenje

- Uzeti podatke o pušenju na inicijalnoj i sljedećim posjetama, te mlade osobe koje ne puše savjetovati o štetnosti pušenja a one koji puše podstaći na prekid pušenja (B)

Nefropatija - Skrining:

- Kod djece koja imaju dijabetes više od 5 godina savjetuje se godišnji pregled za albuminuriju u slučajnom uzorku urina, te uzorak urina za odnos albumin/kreatinin (UACR) (B)
- Procijeniti brzinu glomerularne filtracije pri početnoj evaluaciji, a zatim na osnovu starosne dobi, trajanja dijabetesa i tretmana (D)

Tretman nefropatije

- Kada je povišen UACR (> 30 mg / g) dokumentovan sa najmanje 2 od 3 uzorka urina, razmotriti uvođenje ACE inhibitora, uz titraciju do normalizacije izlučivanja albumina. Isto treba postići u šestomjesečnom intervalu uz poboljšanje kontrole glikemije i normalizaciju krvnog pritiska (C)

Retinopatija

- Inicijalni sveobuhvatni pregled očiju preporučuje se u dobi od ≥ 10 godina ili nakon puberteta, odnosno što ranije ukoliko dijete ima dijabetes u trajanju od 3-5 godina (B)
- Nakon inicijalnog pregleda preporučuje se godišnja kontrola. Rjeđi pregledi, svake 2 godine, mogu biti preporučeni samo od strane stručnjaka oftalmologa (D)

Neuropatija

- Razmotriti godišnji sveobuhvatni pregled nogu na početku puberteta ili u dobi ≥ 10 godina, odnosno ranije ukoliko dijete ima dijabetes više od 5 godina (D)

Dijabetes tipa 2

- razlikovanje dijabetesa tipa 1 i dijabetesa tipa 2 predstavlja veliki izazov.
- autoantitijela za dijabetes i ketoza mogu biti prisutni kod pacijenata sa dijabetesom sa osobinama tipa 2, kao što su gojaznost i acanthosis nigricans.
- preciznu dijagnozu je teško postaviti.

- komorbiditeti mogu biti prisutni u vrijeme dijagnoze.
- kod postavljanja dijagnoze uraditi:
 - mjerenje krvnog pritiska
 - lipidni status natašte
 - procjenu izlučivanja albumina
 - detaljan pregled očiju
 - ostale preporuke za pregled i tretman slično kao kod dijabetesa tipa 1.
- Dodatni problem mogu činiti prisustvo:
 - PCOS
 - sleep apnee
 - jetrene steatoze
 - ortopedske komplikacije
 - psihosocijalni problemi

Preporuke: Prelazak sa pedijatrijske na njegu odraslih

- Zdravstveni radnici i porodica trebaju početi sa pripremanjem mladih u ranom do srednjem adolescentnom dobu najkasnije 1 godinu prije prelaska na zdravstvenu zaštitu odraslih (D)
- Pedijatri i zdravstveni radnici za odrasle treba da pomognu u pružanju podrške i povezivanja tinejdžera sa resursima odraslih (B)
- Potrebno je obratiti posebnu pažnju na sveobuhvatno koordinirano planiranje za besprijekorni prelazak mladih na zdravstvenu zaštitu odraslih.

17. DIJABETES U TRUDNOĆI²⁰¹

Dijabetes prisutan prije trudnoće

- Počevši od puberteta, savjetovanje o trudnoći, treba uključiti u rutinsku dijabetičnu zaštitu za sve žene u reproduktivnoj dobi (A)
- Treba diskutovati o planiranju porodice i propisati efikasnu kontracepciju, koju žena treba koristiti sve dok ne bude spremna da zatrudni (A)
- Obezbjediti edukaciju o važnosti glikemijske kontrole, što je moguće bliže normalnoj i bezbjednoj, idealno HbA1c <6.5%, da bi se smanjio rizik od kongenitalnih anomalija (B)
- Žene sa dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 koje su trudne ili planiraju trudnoću, treba upozoriti na rizik razvoja i/ili progresije dijabetičke retinopatije. Pregled očiju treba obaviti prije trudnoće ili u prvom tromjesečju i onda pregled ponavljati svaka 3 mjeseca tokom trudnoće i godinu dana nakon porođaja u zavisnosti od stepena retinopatije (B)

Gestacijski dijabetes melitus (GDM)²⁰²

- Promjena načina života je glavni dio tretmana GDM i može biti dovoljna za mnoge žene. Lijekovi se dodaju ukoliko je to potrebno za postizanje glikemijskog cilja (A)

Ukoliko se kod žena sa gestacijskim dijabetesom ne postignu glikemijski ciljevi promjenom stila života u toku 1-2 nedjelje, preporučiti metformin* (A).

Ponuditi inzulin umjesto metformina* za žene sa gestacijskim dijabetesom ako je metformin kontraindiciran ili neprihvatljiv za ženu.

Ako se ne postignu glikemijski ciljevi pomoću promjena stila života i metformina ponuditi dodavanje inzulina u liječenju ili preporučiti samo liječenje inzulinom (A).

** Iako se metformin uobičajeno koristi u kliničkoj praksi u tretmanu dijabetesa u trudnoći i laktaciji, a postoje snažni dokazi o njegovoj efikasnosti i sigurnosti, u vrijeme objavljivanja smjernica metformin nema odobrenje za stavljanje u promet u Bosni i Hercegovini za ovu indikaciju.*

Opšti principi tretmana dijabetesa u trudnoći

- Potencijalno teratogene lijekove (ACE inhibitori, statini, itd.) treba izbjegavati kod seksualno aktivnih žena u reproduktivnoj dobi, koje ne koriste pouzdanu kontracepciju (B)
- Samomjerenje glukoze (SMBG) natašte i postprandijalno se preporučuje i kod GDM-a i kod od ranije prisutnog dijabetesa u trudnoći, radi postizanja glikemijske kontrole. Neke žene sa već postojećim dijabetesom takođe, trebaju testirati glukozu u krvi i preprandijalno (B)
- Zbog ubrzane promjene eritrocita, HbA1c je niži u normalnoj trudnoći nego kod normalne žene koja nije trudna. Ciljni HbA1c u trudnoći je 6-6.5% (42-48 mmol/mol); vrijednost HbA1c <6% (42 mmol/mol) može biti optimalna ako se postigne bez značajne hipoglikemije, ali cilj može biti i blaži tj. <7.0% (53 mmol/mol) ako je potrebno da se spriječi hipoglikemija (B)
- Kod trudnica sa dijabetesom i hipertenzijom, predložene ciljne vrijednosti krvnog pritiska su: 120-160/80-105 mmHg (D)

Glikemijski ciljevi u trudnoći

Za žene sa gestacijskim dijabetesom ili već postojećim dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 u trudnoći, se preporučuju sljedeći ciljevi:

- natašte: ≤ 5.3 mmol/L (95 mg/dL)
- postprandijalno nakon jednog sata: ≤ 7.8 mmol/L (140 mg/dL) ili
- postprandijalno nakon dva sata: ≤ 6.7 mmol/L (120 mg/dL)

18. PREPORUKE ZA NJEGU BOLESNIKA U BOLNICAMA

- Preporučuje se uraditi analizu HbA1c za sve pacijente sa dijabetesom ili hiperglikemijom primljenim u bolnicu ako ista nije urađena u prethodna 3 mjeseca (B)
- Inzulinsku terapiju treba započeti kod uporne hiperglikemije ≥ 10 mmol/l (180 mg/dL). Ciljna vrijednost glukoze 7.8-10 mmol/l (140-180 mg/dL) preporučuje se za većinu kritično bolesnih (A) i drugih pacijenata (C).
- Manje ciljne vrijednosti kao što je glukoza <7.8 mmol/l (140 mg/dL) mogu biti prikladne za odabrane kritično oboljele pacijente, ako se iste postignu bez značajne hipoglikemije (C)
- Intravenozne infuzije inzulina se ordiniraju korištenjem standardiziranih pisanih ili kompjuterizovanih protokola koji omogućavaju unaprijed definisana podešavanja infuzije na osnovu fluktuacija glikemije i doze inzulina (D).
- Bazalni inzulin ili bazal + bolus režim je tretman koji se preferira za pacijente sa lošim oralnim unosom ili one koji ne uzimaju ništa na usta. Regulacija bazalnim inzulinom u kombinaciji sa nutritivnim i korekcijskim komponentama se preferira kod pacijenata sa dobrim oralnim unosom (A).
- Protokol o tretmanu hipoglikemije se treba usvojiti i implementirati od strane svake bolnice ili bolničkog sistema (D).
- Plan za sprječavanje i liječenje hipoglikemije treba uspostaviti za svakog pacijenta (D)
- Epizode hipoglikemije u bolnici treba dokumentovati u medicinskom zapisu i pratiti (D)
- Režim liječenja se treba pregledati i promijeniti ako je potrebno, da bi se spriječila dalja hipoglikemija kada je vrijednost glukoze u krvi <3.9 mmol/l (70 mg/dL) (C)
- Trebalo bi da postoji strukturirani plan otpuštanja iz bolnice prilagođen svakom pacijentu ponaosob (B).

TABELA 15. Organizacija zdravstvene zaštite osoba sa dijabetesom

	ODRASLI		TRUDNICE	DJECA	
	PREVENTIVNI PREGLED - SKRINING		SKRINING		
PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA	Uredan nalaz	Ganične vrijednosti	Povišene vrijednosti		
	Zdrave osobe ≥45 godina <45 g + ITM >25 kg/m ² + rizični faktori	PREDIJABETES - edukacija - liječenje	ŠEĆERNA BOLEST - edukacija - liječenje - prevencija komplikacija - upućivanje u udruženja oboljelih	Gestacijski dijabetes	Djeca sa šećernom bolešću
	Svake 3 godine PREVENTIVNI PREGLED SKRINING	1X KONTROLNI PREGLED - Uredan nalaz - Ganične vrijednosti - Povišene vrijednosti			
			Dijabetes tipa 1 i neregulirani dijabetes tipa 2	Gestacijski dijabetes	
SEKUNDARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA			- edukacija - liječenje - prevencija komplikacija - upućivanje u udruženja oboljelih	- edukacija - liječenje - prevencija komplikacija - upućivanje u udruženja oboljelih	
			Neregulirani dijabetes tipa 1 i tipa 2	Neregulirani gestacijski dijabetes	Neregulirani dijabetes tipa 1 i tipa 2
TERCIJARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA			Neregulirani dijabetes tipa 1 i tipa 2	Neregulirani gestacijski dijabetes	Neregulirani dijabetes tipa 1 i tipa 2
			- edukacija - liječenje - prevencija komplikacija - upućivanje u udruženja oboljelih	- edukacija - liječenje - prevencija komplikacija	- edukacija - liječenje - prevencija komplikacija - upućivanje u udruženja oboljelih

Preventivni pregledi rizičnih grupa, edukacija i liječenje predijabetesa, edukacija i liječenje dijabetesa tipa 2 kod odraslih, skrining za gestacijski dijabetes, prevencija komplikacija te upućivanje u udruženja oboljelih, pripadaju domenu aktivnosti Primarne zdravstvene zaštite. Edukacija i liječenje dijabetesa tipa 1 odraslih, neregulisanog dijabetesa tipa 2 odraslih, gestacijskog dijabetesa, prevencija komplikacija te upućivanje u udruženja oboljelih pripadaju domenu aktivnosti Sekundarne zdravstvene zaštite. Edukacija i liječenje neregulisanog dijabetesa tipa 1 kod djece i odraslih, neregulisanog dijabetesa tipa 2 kod djece i odraslih, neregulisanog gestacijskog dijabetesa, prevencija komplikacija te upućivanje u udruženja oboljelih pripadaju domenu aktivnosti Tercijarne zdravstvene zaštite.

SKRAĆENICE

ADA	American Diabetes Association (Američko dijabetološko društvo)
EASD	European Association for the Study of Diabetes (Evropsko dijabetološko društvo)
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists (Američko udruženje kliničkih endokrinologa)
ACE	American College of Endocrinology
WHO	SZO, Svjetska zdravstvena organizacija
IDF	Internacionalna federacija za dijabetes
DSME	Diabetes self-management education -Edukacija za samokontrolu dijabetesa
DSMS	Diabetes self-management support - podrška samokontrole dijabetesa
HbA1c	glikozilirani hemoglobin
SMBG	Self Monitoring of Blood Glucose (Samostalno praćenje glukoze u krvi)
CGM	Continuous Glucose Monitoring (Kontinuirano praćenje glukoze)
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (kontinuirana subkutana inzulinska infuzija)
UACR	odnos urinarnog albumina i kreatinina
KVB	Kardiovaskularna bolest
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
ACS	Acute Coronary Syndrome
CAD	coronary artery disease
PAD	periferna arterijska bolest
NPDR	ne-proliferativna dijabetična retinopatija
PDR	proliferativna dijabetična retinopatija
CFRD	dijabetes povezan sa cističnom fibrozom
FPG	glukoza u plazmi natašte
PPG	postprandijalna glukoza u plazmi
PG	glukoza u plazmi
IFG	Impaired fasting glucose (poremećaj glukoze natašte)
IGT	intolerancija glukoze
BMI	body mass index (indeks tjelesne mase)
ITM	idealna tjelesna masa
MODY	Maturity onset diabetes of the young (Dijabetes starije životne dobi kod mladih)
IUG	usporen intrauterini razvoj
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (procijenjena stopa glomerularne filtracije)
GLP-1	agonisti glukagonu sličnog peptida-1
DPP-4	inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4
SGLT-2i	inhibitori kotransportera natrija i glukoze 2
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
FDA	Food and Drug Administration (Američka agencija za hranu i lijekove)
EMA	European Medicines Agency (Evropska agencija za lijekove)
DPP	Diabetes Prevention program

LITERATURA:

1. Atkins D et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005;5(1):p. 25.
2. Rahelić D i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje dijabetesa tipa 2. *Liječ Vjesn* 2016;138:1–21.
3. Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva, World Health Organization. Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43943/1/9789241563703_eng.pdf.
4. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Promoting Health and Reducing Disparities in Populations. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S6-S10.
5. Seligman HK, Schillinger D. Hunger and socioeconomic disparities in chronic disease. *N Engl J Med* 2010;363:6–9
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>
7. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization 2006.
8. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S11-S24.
9. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 15 December 2016 [Epub ahead of print]. DOI: 10.2337/db16-0806 5.
10. 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
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403
12. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350
13. Boden G. Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. *J Investig Med* 2004;52(6):375–8.
14. Edgerton DS, Ramnanan CJ, Gueter CA et al. Effects of insulin on the metabolic control of hepatic gluconeogenesis in vivo. *Diabetes* 2009; 58(12):2766–75.
15. Edgerton DS, Lautz M, Scott M et al. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. *J Clin Invest* 2006;116(2):521–7.
16. Srinivasan V, Brzezinski A, Oter S et al. Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice. Springer 2014.
17. Ma J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Insulin secretion in healthy subjects and patients with Type 2 diabetes – role of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(4):413–24.
18. Tripathy D, Chavez AO. Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2010;10(3): 184–91.
19. Hellman B. Pulsatility of insulin release – a clinically important phenomenon. *Ups J Med Sci* 2009;114(4):193–205.
20. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2):S151–156.
21. Haas JT, Biddinger SB. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(3):206–10.
22. Campbell RK. Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2009;49(Suppl 1):S10–5.

23. Hanley A, Wagenknecht L, Norris J et al. Insulin resistance, beta cell dysfunction and visceral adiposity as predictors of incident diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetologia* 2009;52:2079–86.
24. Spellman CW. Pathophysiology of type 2 diabetes: targeting islet cell dysfunction. *J Am Osteopath Assoc* 110(3 Suppl 2):S2–7.
25. Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk W, Rizza R. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4053–9.
26. Rohrer S, Menge B, Güber L et al. Impaired crosstalk between pulsatile insulin and glucagon secretion in prediabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E791–E795.
27. Hellman B, Gapengiesser E. Glucose-induced inhibition of insulin secretion. *Acta Physiol (Oxf)* 2014;210:479–88.
28. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127–36.
29. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3: 153–65.
30. Deacon CF, Nauck MA, Meier J et al. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3575–81.
31. Toft-Nielsen MB, Damho I, Madsbad S et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717–23.
32. 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.
33. Wright EM. Renal Na⁺ -glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280(1):F10–F18.
34. Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH. Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabet Res Clin Pract* 2009;83(1):e27–e30.
35. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54(12):3427–34.
36. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010;27(2):136–42.
37. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, et al.; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15 (Suppl. 20):47–64
38. Carmody D, Støy J, Geeley SA, Bell GI, Philipson LH. A clinical guide to monogenic diabetes. In *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. 2nd ed. Weiss RE, Refetoff S, Eds. Philadelphia, PA, Elsevier, 2016
39. Geeley SAW, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep* 2011;11:519–532
40. 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 7.
41. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimir F, Macut Dj, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz B on behalf of the ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology* (2014) 171, P1–P29
42. Eldin WS, Emara M, Shoker A. Prediabetes: a must to recognize disease state. *Int J Clin Pract* 2008;62:642–48.
43. Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist* 2008;14:23–29.

44. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197
45. 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
46. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381–389.
47. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):S11–S61
48. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al.; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676–682.
49. Vandersten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1–31.
50. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768–77.
51. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al.; CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis–related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697–2708
52. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S25–S32
53. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017: Global assessment, lifestyle management and psychosocial care, *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S4–S5 | DOI: 10.2337/dc17-S003
54. Standards of Medical Care in Diabetes 2016: Summary of Revisions *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S4–S5 | DOI: 10.2337/dc16-S000
55. 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
56. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. Sec. 5. In Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S44–S47
57. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Lifestyle Management. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S33-43
58. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine* 2002;346(6):393-403.
59. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*. 2001 May 3;344(18):1343-50.
60. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes care*. 1997 Apr 1;20(4):537-44.
61. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S48–S56
62. 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.

63. Stratton IM, Adler AI, Neil HA i sur. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321: 405–12.
64. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
65. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
66. Inzucchi SE, Bergenstal 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.
67. IDF Clinical Guidelines Task Force, Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2012. Dostupno na: www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* 2011;305:1350–1.
73. 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.
74. 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.
75. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421–31.
76. Turner RC, Millins H, Neil HA et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998;316:823–8.
77. Heller SR, Choudhary P, Davies C et al. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50(6):1140–7, 17.
78. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM et al. DAR-TS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22(6):749–55.
79. 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.
80. 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.
81. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6. izd. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Dostupno na: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
82. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabet Care* 2006;29(1):32–7.
83. Haffner SJ, Cassels H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;115(Suppl 8A):65–115.

84. 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.
85. 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>.
86. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008;299:2543–9.
87. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Approaches to glycaemic treatment. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S64-S74
88. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Obes Metab* 2011;13:221–8.
89. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;9:CD002966.
90. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103:483–90.
91. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2007;30:1979–87.
92. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycaemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427–43.
93. Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes* 2008;32:61–72.
94. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabet Compl* 2006;20:395–401.
95. Howlett H, Davidson J. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004;4:273–7.
96. Feher MD, Al-Mrayat M, Brake J, Leong KS. Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin – results from four UK centres. *Br J Diabet Vasc Dis* 2007;7:225–8.
97. Salpeter SR, Geyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25(1):CD002967.
98. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001;18:483–8.
99. Warren RE, Strachan MW, Wild S, McKnight JA. Introducing estimated glomerular filtration rate (eGFR) into clinical practice in the UK: implications for the use of metformin. *Diabet Med* 2007;24:494–7.
100. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431–37.
101. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011;118:c380–c383.
102. Pilmore HL. Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:412–8.
103. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother* 2013;47:1488–97.
104. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. London: NICE; 2009.

105. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
106. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC i sur, Scottish Diabetes R esearch Network Epidemiology Goup. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucoselowering drugs. *Diabetologia* 2012;55:2929–37.
107. Balaji V, Seshiah V, Ashtalakshmi G, Ramanan SG, Janarthinakani M. A retrospective study on finding correlation of pioglitazone and incidences of bladder cancer in the Indian population. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:425–7.
108. Kuo HW, Tiao MM, Ho SC, Yang CY. Pioglitazone use and the risk of bladder cancer. *Kaoh-siung J Med Sci* 2014;30:94–7.
109. Takei Y. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(Suppl 4):79–80.
110. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood)* 2015;240(6):809–20.
111. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, de Gauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(Issue 4)CD005061. doi: 10.1002/14651858.CD005061.pub2.
112. 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.
113. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. ADOPT Study Goup. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427–43.
114. Forst T, Hanefeld M, Jacob S et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10(4):302–14.
115. Marques MD, Santos RD, Parga JR et al. Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multi-detector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010;209:481–6.
116. J ia EZ, Yang ZJ, Zhu TB et al. Proinsulin is an independent predictor of the angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Cardiology* 2007;110:106–11.
117. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabet Obes Metab* 2012;14(9):803–9.
118. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(1):11–22.
119. Malaisse WJ. Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data. *Drugs R D* 2006;7(6):331–7.
120. Ge rich J, Rasquin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-b: two-year effi cacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabet Care* 2005;28:2093–9.
121. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696–705.
122. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabet Obes Metab* 2011;13:7–18.
123. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD006739.
124. Zanna d 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(9982):2067–76.
125. 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; 369:1317–26.

126. Geen JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *Engl J Med* 2015;373(3):232–42.
127. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *Engl J Med* 2013;369:1327–35.
128. Degen K, Juhl C, Sturis J et al. One week's treatment with the longacting 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;53:1187–94.
129. Becker R, Stechl J, Mshid J, 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.
130. Fineman M, Cirincione B, Maggs D, Diamant M. GLP-1 based therapies: different effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:675–88.
131. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014;121:23–65.
132. Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6(3):109–34.
133. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6(1):19–28.
134. 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.
135. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC et al. ELIXA Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J* 2015; 169(5):631–638.e7.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75:1272–77.
140. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta analysis of randomized trials. *Ann Med* 2012;44:375–93.
141. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262–74.
142. Weir MR, Kline I, Xie J, Edwards R, Usiskin K. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin* 2014;30:1759–1768.
143. FDA briefing document. Invokana (canagliflozin) tablets. [NDA 204042], U.S. Food and Drug Administration, 2013.
144. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;35: 391–404.
145. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1638–42. doi: 10.2337/dc15-1380.
146. 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

147. NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. Issued: May 2009 last modified: December 2014. Dostupno na: guidance.nice.org.uk/cg87.
148. Bergenstal RM, Johns on M, Powers MA et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008;31:1305–10.
149. Hildebrandt P. Skinfold thickness, local subcutaneous blood flow and insulin absorption in diabetic patients. *Acta Physiol Scand Suppl* 1991;603:41–5.
150. Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:5–19.
151. Edelman SV, Bode BW, Bailey TS et al. Insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes safely improved glycemic control using a simple insulin dosing regimen. *Diabet Technol Ther* 2010;12:627–33.
152. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and Ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142–8.
153. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and longacting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabet Obes Metab* 2007;9:648–59.
154. Owens DR. Optimizing treatment strategies with insulin glargine in Type 2 diabetes. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2012;7(4):377–93.
155. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of type 2 diabetes: A meta analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2008;25:924–32.
156. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais G et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319–28.
157. 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.
158. Shiramoto M, Eto T, Irie S et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2015;17:254–260.
159. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitzka C. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabet Obes Metab* 2015;17:261–7.
160. Jeandidier N, Riddle MC, Bolli GB et al. New insulin glargine 300 U/ml: efficacy and safety of flexible vs fixed dosing intervals in people with type 2 diabetes mellitus [abstract 961]. *Diabetologia* 2014; 57(suppl 1):S393–S394.
161. Yale J-F, Aroda VR, Charbonnel B et al. 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.
162. Wang H, Zhang Q, Frois C et al. Safety and efficacy of insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a network meta-analysis (NMA) [abstract 99OR]. *Diabetes* 2015;64(suppl 1):A26.
163. Riddle MC, Bolli GB, Ziemann M, Muehlen-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.
164. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Ziemann M et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabet Care* 2014;37:3235–43.
165. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM et al. on behalf of the EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabet Obes Metab* 2015;17(4):386–94.

166. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A et al. Glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. glargine 100 U/mL (Gla-100) in type 2 diabetes (T2DM) in a patient-level metaanalysis of 1-yr phase 3a EDITION studies [abstract 1030P]. *Diabetes* 2015;64(suppl 1):A264.
167. 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 glargine 300U/mL (Gla-300) vs. 100 U/mL (Gla-100) trials [abstract 423P]. *Diabetes*. 2015;64(suppl 1):A110.
168. Klein O, Lyngje J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albuminbound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2007;9:290–9.
169. 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.
170. Hermansen K, Davies M, Derezinski T et al. 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.
171. 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 insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408–16.
172. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012;29:2104–14.
173. 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.
174. 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.
175. Heise T, Hermanski L, Nosek L et al. 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.
176. Korsatko S, Deller S, Mader JK et al. Ultra-long pharmacokinetic properties of insulin degludec are comparable in elderly subjects and younger adults with type 1 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2014; 31:47–53. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-013-0138-0>.
177. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B et al. NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabet Care* 2012; 35(12):2464–71.
178. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *J Diabet Investig* 2013;4(6):605–12.
179. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabet Obes Metab* 2013;15(2):175–84.
180. Weyer C, Heise T, Heinemann L. Insulin aspart in a 30/70 premixed formulation. Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabet Care* 1997;20:1612–4.
181. Raskin P, Allen E, Hollander P et al. INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabet Care* 2005;28:260–5.
182. Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH; lispro Mixture-Glargine Study Group. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther* 2004;26:2034–44.

183. Strojek K, Bekbakar 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.
184. Raz I, Ceriello A, Wilson PW et al. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycaemia. *Diabetes Care* 2011;34:1511–13.
185. 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.
186. Heise T, Nosek L, Roeppstorff C, Chenji S, Klein O, Haahr H. Distinct prandial and basal glucose-lowering effects of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) at steady state in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Ther* 2014;5:255–65.
187. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, Endahl L, Nakamura S. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabet Obes Metab* 2013;15(9):826–32.
188. Fulcher G, Christiansen JS, Bantwal G 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.
189. Moghissi E, Ismail-Beigi F, Devine RC. Hypoglycemia: minimizing its impact in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2013;19:526–35.
190. 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.
191. 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. *Diabet Care* 2014;37:1815–23.
192. Davidson MB, Navar MD, Echeverry D, Duran P. U-500 regular insulin: clinical experience and pharmacokinetics in obese, severely insulin-resistant type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010;33:281–3.
193. Rees TM, Lennartz AH, Ignaut DA. A comparison of glide force characteristics between 2 prefilled insulin lispro pens. *J Diabet Sci Technol* 2015;9(2):316–9.
194. AACE/ACE comprehensive type 2 diabetes management algorithm, Executive Summary, *Endocr Pract*. 2017;23(No. 2),doi:10.4158/EP161682.CS
195. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S57-S63.
196. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S75-S87.
197. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S88-S98.
198. Boulton A, Armstrong D, Albert S, et al. Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1679-1685
199. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Older adults. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S99-S104
200. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Children and adolescents. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S105-S113
201. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes Management of Diabetes in Pregnancy *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S114–S119
202. Diabetes in pregnancy: management *Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal from preconception to the postnatal period*. NICE guideline Published: 25 February 2015 nice.org.uk/guidance/ng3
203. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S120–S127



9 789926 819514