

Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji
Radna grupa za dijabetes

Pod pokroviteljstvom
Ministarstva zdravlja Republike Srbije

Nacionalni vodič kliničke prakse

Diabetes Mellitus

Septembar, 2002.



Projekat izrade Vodiča kliničke prakse i program edukacije pacijenata
finansira Evropska unija i rukovodi Evropska agencija za rekonstrukciju

CIP – Каталогизacija y publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

616 . 379-008 . 64

DIABETES Mellitus / (Radna grupa za dijabetes Nebojša M. Lalić ... et al.). – Beograd : Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse, Radna grupa za dijabetes, 2002 (Beograd : Grafika Jovšić) . – VI, 122 str. : graf. prikazi, tabele ; 24 cm. – (Nacionalni vodič kliničke prakse)

Tiraž 2 500. – Str. III: Uvodna reč / Vladimir S. Kostić. - Bibliografija: str. 112-121.

ISBN 86-83607-10-0

1. Лалић, Небојша М.

а) Дијабетес мелитус

COBISS-ID 101645836

Neminovnost uređenja i osavremenjavanja zdravstvene zaštite u Srbiji prepoznata je od strane Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Na potrebu da se pristupi izradi Vodiča dobre prakse ukalazala je činjenica da se primenjuju neujednačeni kriterijumi lečenja, te da postoji potreba da se kroz uvođenje Vodiča u zdravstveni sistem Srbije formulišu i primene što bolji standardi u pružanju medicinskih usluga građanima. U evropskim zemljama koje imaju dugu tradiciju uređenja zdravstvene zaštite, u toku poslednje decenije se uveliko primenjuje jedinstven način dijagnostikovanja, lečenja i praćenja pojedinih bolesti.

Kao jedan od načina uklapanja u evropske tokove, a sa glavnim ciljem da se bolesnim ljudima u Srbiji pruže jednake mogućnosti lečenja, Evropska unija preko Evropske agencije za rekonstrukciju je uz saglasnost Ministarstva za zdravlje Republike Srbije pokrenula projekat pod nazivom "Racionalizacija propisivanja i primene lekova i izrada dijagnostičko-terapijskih protokola i program edukacije pacijenata". Za tehničku pomoć i realizaciju ovog projekta, Evropska agencija za rekonstrukciju je angažovala EPOS Health Consultants, Bad Homburg/Nemačka.

Pored izrade Vodiča kliničke prakse, ovaj projekat ima za cilj uvođenje uniformnih kriterijuma dobre kliničke prakse u domenu dijagnostike i terapije, kao i izradu programa edukacije bolesnika. Vodiči su namenjeni lekarima svih nivoa zdravstvene zaštite i farmaceutima. Sve faze ovog projekta usmeravao je i kontrolisao Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji. U radu Nacionalnog komiteta učestvovali su profesori Medicinskog i Farmaceutskog fakulteta, predstavnici zdravstvenih ustanova (Domova zdravlja, Opštih bolnica i Kliničkih centara), medicinskih udruženja i drugih institucija sistema zdravstvene zaštite u Srbiji.

Kao predsednik Nacionalnog komiteta za izradu Vodiča kliničke prakse, želeo bih da istaknem važnost ovih pionirskih koraka u našoj sredini, i da ukažem da oni označavaju početak dugotrajnog procesa.

Ovaj veliki posao nikada ne bi mogao biti sproveden do kraja da nije bilo ogromnog entuzijazma ljudi koji su učestvovali u njemu i koji su uložili svoje vreme, znanje i energiju.

Beograd, 30. septembar 2002.

*Predsednik Nacionalnog komiteta za izradu Vodiča kliničke prakse,
Prof. dr Vladimir S. Kostić, dopisni član SANU, s.r.
Profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu*

Radna grupa za dijabetes

Predsednik:

Prof. dr Nebojša M. Lalić
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije, Beograd

Članovi:

Prof. dr Miroslava Zamaklar
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije, Beograd

Prof. dr Pavle Pantelinac
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu
Institut za interne bolesti, Klinika za endokrinologiju
Klinički centar Novi Sad

Prof. dr Dragan Zdravković
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", Beograd

Prof. dr Ljiljana Bajović
Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu
Odeljenje za endokrinologiju, Klinika za internu medicinu
Klinički centar Kragujevac

Prof. dr Nada Kostić
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Kliničko bolnički centar "Dr Dragiša Mišović", Beograd

Doc. dr Radivoje Kocić
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Niš

Prim. dr Milica Stefanović
Savetovalište za dijabetes
Dom zdravlja "Dr Milutin Ivković" Palilula
Beograd

Mr ph. Vesna Negovanović
Centralna apoteka
Klinički centar Srbije, Beograd

Sadržaj

UVOD	1
1. DEFINICIJA, DIJAGNOZA I PODELA DIJABETESA	3
1.1. Dijagnoza dijabetesnog stanja	3
1.2. Dijagnostika tipa 1 dijabetesa	6
1.3. Dijagnostika tipa 2 dijabetesa	7
1.4. Dijagnostika drugih specifičnih tipova dijabetesa	8
2. TERAPIJA DIJABETESA	11
2.1. Terapija tipa 1 dijabetesa	11
2.1.1. Pristup terapiji: ciljne vrednosti nivoa glikemije i HbA1c	11
2.1.2. Nemedikamentna terapija	13
2.1.3. Medikamentna terapija	15
2.1.4. Transplantacija endokrinog pankreasa	20
2.1.5. Postupci edukacije u vezi praćenja efekata terapije u tipu 1 dijabetesa	21
2.1.6. Principi organizacije dijabetološke zaštite u vezi praćenja efekata terapije u tipu 1 dijabetesa	23
2.2. Terapija tipa 2 dijabetesa	25
2.2.1. Pristup terapiji: ciljne vrednosti nivoa glikemije i HbA1c, lipoproteina i arterijskog pritiska	25
2.2.2. Nemedikamentna terapija	27
2.2.3. Medikamentna terapija	28
2.2.3.1. Medikamentna terapija poremećaja glikoregulacije	29
2.2.3.2. Medikamentna terapija poremećaja metabolizma lipoproteina	33
2.2.3.3. Medikamentna terapija povišenog arterijskog pritiska	34
2.2.4. Postupci edukacije u vezi praćenja efekata terapije u tipu 2 dijabetesa	35
2.2.5. Principi organizacije dijabetološke zaštite u vezi praćenja efekata terapije u tipu 2 dijabetesa	35
3. AKUTNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA – DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA	39
3.1. Dijabetesna ketoacidoza (DKA)	39
3.1.1. Dijabetesna ketoacidoza kod dece i mladih osoba	45
3.2. Laktatna acidoza	48
3.3. Dijabetesno neketogeno hiperosmolalno stanje	49
3.4. Hipoglikemija u dijabetesu	51
3.4.1. Hipoglikemija kod dece i mladih osoba	54
4. HRONIČNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA – SPECIFIČNOSTI DIJAGNOSTIKE I TERAPIJE	56
4.1. Dijabetesna oboljenja oka	56
4.1.1. Dijabetesna retinopatija	56
4.1.2. Laserfotokoagulacija	58
4.1.3. Vitrektomija	59
4.1.4. Ekstrakcija katarakte kod pacijenata sa dijabetesom	59
4.2. Dijabetesna oboljenja bubrega i urinarnog trakta	60
4.2.1. Dijabetesna nefropatija	60
4.2.1.1. Dijagnoza	60
4.2.1.2. Terapija	61

4.2.2. Druga oboljenja.....	62
4.3. Kardiovaskularna oboljenja u dijabetesu.....	64
4.3.1. Ishemijska bolest srca (IBS)	65
4.3.2. Cerebrovaskularna bolest.....	71
4.3.3. Periferna vaskularna bolest (PVB)	73
4.3.4. Dijabetesno stopalo	75
4.3.5. Hipertenzija	80
4.4. Dijabetesne neuropatije.....	83
4.4.1. Polineuropatija	83
4.4.2. Autonomna neuropatija.....	84
4.5. Druga hronična oboljenja povezana sa dijabetesom.....	85
4.5.1. Infekcije	85
4.5.2. Kožna oboljenja	88
4.5.3. Koštano-mišićna oboljenja.....	89
5. DIJABETES MELITUS KOD DECE I MLADIH OSOBA	90
5.1. Epidemiološki podaci.....	90
5.2. Dijagnoza i početak lečenja	91
5.3. Trajno lečenje i praćenje bolesnika.....	91
5.4. Rano otkrivanje i praćenje razvoja mikrovaskularnih komplikacija.....	95
5.5. Organizacija zdravstvene zaštite dece i omladine obolele od šećerne bolesti.....	96
6. DIJABETES U STARIJIH OSOBA	98
7. DIJABETES I TRUDNOĆA	100
7.1. Gestacijski dijabetes (GD).....	100
7.2. Primena kontraceptiva kod žena sa dijabetesom	102
7.3. Tretman pre koncepcije u žena sa dijabetesom	102
7.4. Tretman tokom trudnoće u žena sa dijabetesom.....	103
7.5. Komplikacije tokom trudnoće u žena sa dijabetesom	103
7.6. Praćenje ploda tokom trudnoće u žena sa dijabetesom	104
7.7. Praćenje žene sa dijabetesom tokom porodjaja	104
7.8. Novorođenčće majke sa dijabetesom	105
7.9. Nega posle porodjaja	105
8. HIRURŠKA INTERVENCIJA I DIJABETES	106
9. EDUKACIJA U DIJABETESU	108
9.1. Postupci edukacije.....	108
9.2. Samokontrola	109
9.3. Kvalitet života i depresija	109
9.4. Prekid pušenja	110
9.5. Vežbanje i fizička aktivnost	111
9.6. Način ishrane	111
9.7. Alkohol.....	111
Literatura	112

UVOD

Cilj izrade Nacionalnog vodiča kliničke prakse Diabetes mellitus je bio da se doprinese poboljšanju zdravstvene zaštite pacijenata sa dijabetesom u našoj zemlji na osnovu šire primene savremenih stavova u dijagnostici i terapiji ove bolesti.

Preporuke u okviru Nacionalnog vodiča predstavljaju polaznu osnovu za započinjanje i sprovođenje dijagnostičkih i terapijskih procedura i uz svaku preporuku je naveden stepen preporuke (A,B,C ili D), zasnovan na nivou dokaza (I-VI) u literaturi.

Tip dokaza

- I Dokazi iz meta analiza multiplih, dobro dizajniranih, kontrolisanih studija. Randomizirane studije sa niskim lažno-pozitivnim i niskim lažno-negativnim greškama (visoka pouzdanost studija)
- II Dokazi iz najmanje jedne dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizirane studije sa visoko lažno-pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studija)
- III Dokazi iz dobro dizajniranih kvazi-eksperimentalnih studija kao što su nerandomizirane, kontrolisana ispitivanja jedne grupe, praćenja pre-posle, kohortne studije, praćenja u vremenu, ili studije usaglašenih slučaj-kontrola serija
- IV Dokazi iz dobro dizajniranih, neeksperimentalnih studija kao što su komparativne i korelacione deskriptivne studije i ispitivanja slučajeva
- V Dokazi iz prikaza slučajeva i kliničkih primera
- VI Ekspertsko mišljenje

Stepen preporuke

- A Postoji dokaz nivoa I ili saglasni nalazi iz brojnih studija nivoa II, III ili IV
- B Postoji dokaz nivoa II, III ili IV a nalazi su obično saglasni
- C Postoji dokaz nivoa II, III ili IV ali nalazi nisu saglasni
- D Postoji vrlo malo ili nema empirijskog dokaza

Preporuke dobre prakse

- ✓ Preporučeni najbolji pristup sa stanovišta dobre kliničke prakse

1. DEFINICIJA, DIJAGNOZA I PODELA DIJABETESA

M. Zamaklar, Lj. Bajović, M. Stefanović

Uvod

Diabetes mellitus je grupa metaboličkih bolesti koje se karakterišu hiperglikemijom nastalom zbog defekta u sekreciji insulina ili zbog defekta u njegovom dejstvu ili usled postojanja oba ova poremećaja.

Tokom trajanja dijabetesa, hronična hiperglikemija je udružena sa pojavom oštećenja, disfunkcijom kao i sa popuštanjem funkcije različitih organa a posebno sa oštećenjima oka, bubrega, nerava, srca i krvnih sudova.

Dijabetes nastaje sadejstvom i kompleksnim interakcijama različitih faktora a pre svega genetskih faktora, faktora spoljašnje sredine i samog načina života. Hiperglikemija koja karakteriše dijabetes je posledica ili smanjene potrošnje glikoze i /ili njene povećane produkcije.

Pored poremećaja u metabolizmu glikoze, u dijabetesu je poremećen i metabolizam masti i proteina.

Različiti su i patogenetski mehanizmi uključeni u razvoj dijabetesa, počevši od autoimunske destrukcije beta ćelija, što ima za posledicu nedostatak insulina, do različitih abnormalnosti na nivou perifernih tkiva, što ima za posledicu nastanak insulinske rezistencije. Klasični simptomi jasne hiperglikemije su poliurija, polidipsija, gubitak u težini čak i uz polifagiju. Postoji često osećaj lakog zamaranja, kao i sklonost ka infekcijama.

Dijabetes je jedno od vodećih hroničnih oboljenja u svetu pa i u našoj zemlji, koje pokazuje postepen porast incidence, naročito tip 2, pa se može govoriti i o pandemiji ove bolesti. U našoj zemlji ne postoji registar svih obolelih ali se procenjuje da bi broj obolelih mogao da bude između 200 000 i 250 000, sa prevalencom od oko 2.5% slično kao u drugim zemljama koje nas okružuju. Smatra se da je broj novo obolelih od tip 2 dijabetesa u naročitom porastu. Obzirom da ne postoji nacionalni program za ranu detekciju obolelih i skrining ranih faza bolesti, najverovatnije da na svakog registrovanog bolesnika postoji još jedan nedijagnostikovani slučaj, kako je to u većini zemalja, uključujući i u zemljama sa daleko boljom organizacijom zdravstvene zaštite.

Dijabetes je značajan zbog toga što je to najčešći uzrok slepila, a 20%-25% bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom su dijabetičari. Dijabetičari imaju 15-20 puta veći rizik da dožive amputacije na stopalima nego nedijabetičari. Aterosklerotične bolesti, a pre svega koronarna bolest, su u oko 70% dijabetičara bile uzrok smrti. Procenjuje se da je životni vek obolelih od tipa 2 dijabetesa kraći za 8-10 godina. Trudnoća kod žena sa dijabetesom još uvek relativno često ima nepovoljan ishod po plod. Sve ovo ukazuje da je dijabetes veoma ozbiljan i kompleksan zdravstveni problem.

1.1. Dijagnoza dijabetesnog stanja

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze dijabetesa i predijabetesnih stanja kao i podela dijabetesa na različite tipove su pretrpeli promene. Do sada su se koristili dijagnostički kriterijumi i podela ekspertskog tima Svetske Zdravstvene Organizacije iz 1980¹. i 1985². Prema tim preporukama je za procenu tolerancije glikoze (za dijagnozu dijabetesa kao i predijabetesnog stanja) bilo preporučeno određivanje glikemije našte (najmanje 8h posle poslednjeg obroka), a u svim slučajevima kada ona nije 11.1 mmol/l ili više, da se uradi OGTT i odredi glikemija 2h posle 75g glukoze. Na osnovu datih kriterijuma stanje glikoregulacije se klasifikovalo kao normalno, ili kao oštećeno po tipu intolerancije glukoze (IGT) ili kao dijabetes. Takođe je bila i

predložena podela dijabetesa uglavnom na osnovu kliničkih karakteristika i vrste terapije pojedinih tipova dijabetesa.

Brojna epidemiološka i metabolička ispitivanja su pokazala da glikemija našte kao i odgovor u OGTT-u značajno variraju i kod zdravih³. Takođe je pokazano da se dijabetesne specifične komplikacije ne javljaju samo ako su vrednosti glikemija u opsegu koje odgovaraju dijabetesnom stanju i IGT, već i kada su lako iznad gornjih graničnih vrednosti⁴. I

Analiza pojave retinopatije kao specifične dijabetesne komplikacije u osoba sa različitim vrednostima glikemije našte i vrednosti glikemija u 2h tokom OGTT u tih osoba, jasno pokazuje da postoji slaganje između ovih vrednosti glikemija³. Pokazano je da je incidenca retinopatije korelirala ne samo sa vrednostima glikemija u 2h tokom OGTT- a nego još bolje sa glikemijom našte⁴. I

To je podstaklo ekspertske timove da analiziraju dosadašnje kriterijume za klasifikaciju glikozne tolerancije. Takođe je kritički analizirana i podela dijabetesa, te je predložena nova klasifikacija dijabetesa.

Novi kriterijumi za klasifikaciju tolerancije glikoze kao i nova podela su rezultat usaglašavanja novih preporuka Svetske Zdravstvene Organizacije iz 1997. godine³, preporuke National Diabetes Data Group i American Diabetes Association iz 2000. godine⁴, kao i preporuka sa Četvrte Internacionalne Konferencije o gestacijskom dijabetesu iz 1999 godine⁵. Na osnovu svih predloga usaglašeni kriterijumi su dati u preporukama Ekspertskog Komiteta American Diabetes Association za dijagnozu i klasifikaciju dijabetes melitusa iz 2002 godine⁶. II

Na osnovu navedenih kriterijuma preporučuje se da se dijagnostika dijabetesa započne sa određivanjem jutarnje glikemije našte. U slučaju postojanja povišene glikemije (>6 mmol/l) preporučuje se da se određivanje glikemije našte ponovi još jednom, ali ne istog, nego narednih dana. Ukoliko je ponovljena vrednost glikemije konzistentna sa prvom vrednošću pacijent se svrstava u jednu od navedenih kategorija za dijagnozu datih na tabeli 1.1.1. U slučaju da se dobije rezultat glikemije nekonzistentan sa prvom vrednošću, tj. da se dobiju vrednosti glikemije iz dve različite dijagnostičke kategorije, savetuje se da se uradi OGTT. U tom slučaju, na osnovu nalaza OGTT-a pacijent se dalje svrstava u jednu od navedenih dijagnostičkih kategorija prema tabeli 1.1.1.

Za procenu tolerancije glikoze dovoljno je određivanje glikemije našte.



OGTT je i dalje validna dijagnostička procedura ali se ne preporučuje kao prva metoda u rutinskom skriningu. Određivanje HbA1c se za sada ne preporučuje za postavljanje dijagnoze dijabetesa.

Na osnovu ove preporuke dijagnoza dijabetesa se može postaviti u svakoj ustanovi gde je moguće odrediti glikemiju, pa se zato preporučuje da se ona vrši na **primarnom nivou u Domovima zdravlja** ili njihovim isturenim ambulancama u manjim naseljima. Uslov je da se glikemija može odrediti na glikoznom analizatoru koji koristi enzimsku metodu glikozo-oksidadze. Glikemija našte se određuje posle najmanje 8h od poslednjeg obroka u plazmi. OGTT se izvodi sa 75 grama glikoze. Uzorci krvi za određivanje glikemija se uzimaju pre davanja glikoze i 120 minuta posle. Test se izvodi na primarnom nivou.

Tabela 1.1.1. Kriterijumi za klasifikaciju poremećaja tolerancije glikoze

*Na osnovu pojedinačnih vrednosti glikemija
(dve vrednosti glikemija u dva različita dana):*

Normalna glikemija našte

Glikemija našte < 6,1 mmol/L (<110 mg/dL)

*Povišena glikemija našte**(Impaired fasting glucose; IFG)*Glikemija našte 6,1 mmol/L (110 mg/dL) **ili** više ali manja od 7,0 mmol/L (126 mg/dL)**Dijabetes**Glikemija našte \geq 7,0 mmol/L (126 mg/dL) **ili**Glikemija u bilo kom slučajnom uzorku krvi (bez obzira na obroke) \geq 11,1 mmol/L (200 mg/dL) uz prisustvo tipičnih dijabetesnih simptoma (poliurija, polidipsija, gubitak u težini)

Na osnovu vrednosti glikemija u toku OGTT-a:

Normalna tolerancija glikoze

Glikemija u toku OGTT-a u 120. minutu < 7,8 mmol/L (<140 mg/dL)

Smanjena tolerancija glikoze**(Impaired glucose tolerance; IGT)**

Glikemija u toku OGTT-a u 120. minutu između 7,8 mmol/L (140 mg/dL) i 11,1 mmol/L (200 mg/dL)

DijabetesGlikemija u toku OGTT-a u 120. minutu \geq 11,1 mmol/L (200 mg/dL)**Podela dijabetesa**

Na osnovu revizije predhodne klasifikacije predložena je nova, etiološka klasifikacija dijabetesa. Ovom klasifikacijom je pokušano da se na osnovu patogenetskih mehanizama razdvoje pojedini tipovi dijabetesa. Naime, poznato je da u nekim tipovima bolesti postoji apsolutni deficit sekrecije insulina, u drugim je genetski uslovljena defektna sekrecija insulina (izmenjena molekula insulina), dok je u nekim oblicima dijabetesa smanjena osetljivost perifernih tkiva na insulin, tj. postoji insulinska rezistencija. Imajući u vidu te različite patogenetske mehanizme, predložena je podela klinički manifestnog dijabetesa u jednu od četiri osnovne kategorije:

1. Tip 1 dijabetesa
2. Tip 2 dijabetesa
3. Drugi specifični oblici dijabetesa
4. Gestacijski dijabetes

Svaki od pomenutih kliničkih oblika dijabetesa ima podtipove koji se takodje medjusobno razlikuju u mehanizmima koji dovode do hiperglikemije.

A

Klasifikacija dijabetesa je etiološka i vrši se na osnovu usaglašenog ekspertskog predloga prikazanog na tabeli 1.1.2.

Klasifikacija dijabetesa se može izvršiti najčešće relativno lako na osnovu godina starosti bolesnika i kliničkog toka (prisutna ketoacidoza, nestabilnost bolesti, porodična anamneza o istom tipu dijabetesa medju prvim rođacima) i to već na primarnom ili sekundarnom nivou zdravstvene zaštite. Ipak, nekada je tek nakon potpunijeg ispitivanja uključujući određivanja markera imunološke destrukcije beta ćelija (antitela ICA, GAD, IAA, IA2 i dr), određivanja rezidualne sekretorne sposobnosti, ili utvrđivanja postojanja drugih bolesti koje se javljaju udruženo sa dijabetesom, moguće izvršiti tačnu klasifikaciju. Za ovu potpunu klasifikaciju potrebna je dobra laboratorija pa se ona može izvršiti u ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa. Da bi se razlikovao tip 1A od tipa 1B (idiopatski oblik) neophodno je da se odrede ICA jer su ona pozitivna u više od 75% ovih dijabetičara. Prisustvo dva ili više različitih tipova antitela sa većom verovatnoćom potvrđuje dijagnozu ovog tipa dijabetesa.

1.2. Dijagnoza tipa 1 dijabetesa

Tip 1 dijabetesa se javlja u oko 15% - 25% svih dijabetičara. Najčešće, ali ne i uvek, ovaj tip dijabetesa dobijaju deca i ljudi mlađi od 35 godina. Da bi preživeli oni moraju da primaju insulin. Zato se ranije za ovaj tip dijabetesa koristio naziv insulin zavisni tip dijabetesa (Insulin Dependent Diabetes Mellitus -IDDM) a još ranije Juvenilni tip dijabetesa. Ovaj tip dijabetesa se razvija kao posledica sinergističkog delovanja genetskih faktora, faktora spoljašnje sredine i imunoloških faktora koji dovode do destrukcije beta ćelija. Postoje dva podtipa. Tip 1A nastaje kao rezultat ćelijski posredovane autoimunske destrukcije beta ćelija koja dovodi do deficita insulinske sekrecije i sklonosti ka ketoacidozi. Markeri imunološke destrukcije su prisutni u predijabetesnom stadijumu kao i u vreme dijagnoze. Tip 1 B (idiopatski oblik), je redji oblik, i takodje se karakteriše deficitom insulinske sekrecije i sklonošću ka razvoju ketoacidoze, ali se ne može utvrditi prisustvo imunoloških markera destrukcije beta ćelija. Nije poznato koji mehanizmi vrše destrukciju beta ćelija u ovom tipu dijabetesa, ali je strogo nasledni oblik bolesti, bez udruženosti sa HLA genima.

A

Dijagnoza tipa 1 dijabetesa se postavlja na osnovu nalaza glikemije našte ≥ 7 mmol/L, udružene sa tipičnim simptomima za dijabetes, često sa ketonurijom a ne tako retko i sa ketoacidozom. Godine starosti obolelog (mlađi od 35 godina) su od značaja, ali ne presudnog za postavljanje dijagnoze. Određjivanje antitela (ICA, GAD, IA2) je korisno, ali nije neophodno za dijagnozu, dok je neophodno za razlikovanje tipa A i B.

Kod dece i adolescenata prva manifestacija ovog tipa dijabetesa relativno često je ketoacidoza, ali i kada nema ketoacidoze ketonurija je veoma često prisutna uz hiperglikemiju i dehidraciju^{1,4}. Insulinska terapija se mora odmah primeniti. Ova dijagnoza se može postaviti na primarnom i sekundarnom nivou zdravstvene zaštite, ali razlikovanje podtipa 1A i 1B se može izvršiti samo u ustanovama tercijalnog nivoa, gde je moguće odrediti antitela.

I, IV

B

Skrining za otkrivanje predijabetesnog stanja u razvoju tipa 1 dijabetesa se ne preporučuje u opštoj populaciji, ali se u dobro kontrolisanim studijama može vršiti u prvih rodjaka obolelog od ovog tipa dijabetesa.

Prisustvo antitela (ICA, GAD 65, IAA, IA 2 i IA 2 β) i u predijabetesnom stanju, kao i gubitak prve faze insulinske sekrecije u toku intravenskog testa tolerancije glikoze (IVGTT) mogu pomoći prilično pouzdano u predikciji nastanka ovog tipa dijabetesa². Ovo se odnosi pre svega na rodjake prve generacije obolelog od tipa 1 dijabetesa, posebno ako su sa HLA genotipom DR3, DR4, DQ β 2². Obzirom da za sada nema čvrstih dokaza da bilo koja terapija ima efekte u prevenciji razvoja ovog tipa dijabetesa nije etički primenjivati mere predikcije, sem u kontrolisanim ispitivanjima efikasnosti pojedinih tipova lečenja. Kako su još uvek u toku brojna ispitivanja efikasnosti različitih medikamenata (ENDIT, DPT-1, DIPP, ICARUS), potrebno je preispitati opravdanost predikcije tipa 1 dijabetesa posle 5 godina.

II

1.3. Dijagnoza tipa 2 dijabetesa

Ovaj tip dijabetesa je daleko najčešći oblik i čini oko 70%-75% svih bolesnika. Javlja se u starijih od 40 godina a polovina bolesnika je i gojazna. Karakteriše se dosta heterogenim poremećajima, ali je sadejstvo genetske predispozicije i dejstvo spoljašnjih faktora neophodno. Bitni poremećaji u ovom tipu dijabetesa su insulinska rezistencija i abnormalna sekrecija insulina i povećana hepatička produkcija glikoze. Premda nije sasvim tačno utvrđeno, ipak izgleda da insulinska rezistencija prethodi poremećenoj sekreciji insulina. Genetski faktori su važni za razvoj ovog tipa bolesti jer određuju osetljivost prema spoljašnjim faktorima kao što su ishrana i fizička neaktivnost. Konkordantnost za ovaj tip dijabetesa kod identičkih blizanaca je čak 70%-90%, dok se kod dece čija oba roditelja imaju ovaj tip bolesti, ona javlja u 40% slučajeva. Još uvek nisu jasno identifikovane genetske abnormalnosti u ovom tipu dijabetesa i samo se u malom broju bolesnika zna da postoje mutacije na ključnim molekulama odgovornim za ispoljavanje dejstva insulina.

Insulinska rezistencija, posebno na nivou mišića i jetre, bitna je za nastajanje hiperglikemije. Zbog smanjene osetljivosti na insulin maksimalna utilizacija glikoze je za 30%-60% niža nego u zdravih. Smatra se da je postreceptorska rezistencija (defekt u prenosu signala sa smanjenom translokacijom glikoznih transportera) uglavnom prisutna u ovom tipu dijabetesa. Oko polovine bolesnika su gojazni, a gojaznost sama po sebi uzrokuje takodje rezistenciju.

A

Dijagnoza tipa 2 dijabetesa se postavlja ako se uz tipične simptome za dijabetes utvrdi glikemija našte ≥ 7 mmol/L ili ako je u bilo kom slučajnom uzorku $\geq 11,1$ mmol/L, ili u 2h OGTT- a $\geq 11,1$ mmol/L.

Dijagnoza dijabetesa se potvrđuje merenjem glikemije bilo kojom od navedenih metoda u narednom danu, osim ako je glikemija vrlo visoka, sa prisutnim jasnim znacima tipičnim za dijabetes. Aktivan pristup u dijagnostici rane faze poremećaja tolerancije glikoze je neophodan. Epidemiološke studije su pokazale da se godinama pre jasnog ispoljavanja bolesti mogu utvrditi poremećaji u toleranciji glikoze⁴. Takodje je pokazano da u trenutku kada se postavlja dijagnoza tipa 2 dijabetesa oko 50% bolesnika imaju jednu ili čak više tipičnih dijabetesnih komplikacija^{4,6}.

IV

B

Za skrining tipa 2 dijabetesa predlaže se određivanje glikemija našte u svih osoba starijih od 45 godina i to svake tri godine. Kod asimptomatskih osoba iz rizičnih grupa (tabela 1.3.1.) skrining se vrši i u mladim godinama.

1.4. Dijagnoza drugih specifičnih tipova dijabetesa

Grupa označena kao drugi tipovi dijabetesa je veoma heterogene etiologije i prema novoj klasifikaciji mogu se izdvojiti **osam** podgrupa različitih poremećaja kod kojih se javlja hiperglikemija. U ovoj velikoj grupi dijabetesa uključeni su i specifični genetski defekti u sekreciji ili delovanju insulina, različite metaboličke abnormalnosti koje su praćene gubitkom normalne sekrecije insulina, kao i različita stanja u kojima se gubi normalna tolerancija glikoze⁶. Na tabeli 1 su navedene grupe poremećaja koje pripadaju drugim specifičnim tipovima dijabetesa.

U prvoj podgrupi su genetski defekti u funkciji beta ćelija pankreasa sa različitim tipovima mutacija koji se uglavnom ispoljavaju kao MODY dijabetes (maturity onset diabetes of the young)⁶. On se karakteriše autozomno dominantnim nasleđivanjem, ranim nastankom hiperglikemije i gubitkom normalne sekrecije insulina. Po svom toku odgovaraju tipu 2 dijabetesa i nije neophodan insulin za lečenje, a u istoj porodici obično ima više članova sa istim tipom poremećaja. Postoji sedam oblika dijabetesa u ovoj grupi, koji se međusobno razlikuju prema mestu genetske mutacije.

Drugu podgrupu čine oblici dijabetesa nastali usled genetskih defekata na mestima koja su bitna za delovanje insulina⁶. Radi se o mutacijama u insulinskom receptoru koje dovode do nastajanja retke grupe poremećaja sa veoma ozbiljnom insulinskom rezistencijom.

Treća podgrupa poremećaja koji se manifestuju sa dijabetesom je usled oboljenja egzokrinog pankreasa koji je doveo do destrukcije preko 80% pankreasnih ostrvaca⁶.

Četvrtu grupu dijabetesa čine oni slučajevi kada se dijabetes javlja kada postoji preterana sekrecija onih hormona koji antagonizuju dejstvo insulina⁶. Zato dijabetes nastaje u sklopu nekih endokrinih oboljenja usled povećane sekrecije hormona koji imaju suprotne efekte insulinu, povećavaju rezistenciju prema insulinu ili smanjuju njegovu sekreciju. **Peta podgrupa** obuhvata dijabetes nastao usled delovanja nekih lekova ili hemikalija⁶. **Šesta podgrupa** obuhvata dijabetes koji nastaje tokom nekih infekcija⁶. **Sedma podgrupa** su retki oblici imunološki posredovanog dijabetesa kao što su "stiff-man" sindrom, antitela na insulinski receptor⁶. **Osma podgrupa** su oblici dijabetesa koji se javljaju u nekim genetski uslovljenim sindromima⁶.

A

Dijagnoza drugih specifičnih oblika dijabetesa se postavlja na osnovu istih kriterijuma kao i drugi oblici dijabetesa, ali se mora utvrditi tip poremećaja, stanje ili bolest koje dovodi do njegove pojave.

S obzirom da je za postavljanje dijagnoze dijabetesa koji se označavaju kao **drugi specifični tipovi dijabetesa**, neophodna dobra laboratorija (posebno za genetska ispitivanja) kako bi se utvrdio tip poremećaja, bolest ili stanje koje je dovelo do njegovog ispoljavanja, ovaj tip dijagnoze se ne može postaviti na primarnom nivou. Zato se predlaže da se na primarnom nivou utvrdi dijagnoza postojanja dijabetesa, a da se za dalju tipizaciju bolesnik uputi u ustanovu sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

Tabela 1.1.2. Klasifikacija dijabetesa

I. Tip 1 dijabetesa (destrukcija beta ćelija koja vodi potpunom nedostatku insulinske sekrecije)

- A. Posredovan imunološkim procesom
- B. Idiopatski

II. Tip 2 dijabetesa (može se rangirati od dominantne insulinske rezistencije do dominantnog deficita sekrecije insulina koji je udružen sa insulinskom rezistencijom)

III. Drugi specifični tipovi dijabetesa

A. Genetski deficiti funkcije β ćelija usled mutacija na genu za:

1. Hepatocitni nuklearni transkripcioni faktor (HNF) 4 α (MODY 1)
2. Glukokinazu (MODY 2)
3. HNF 1 α (MODY 3)
4. Insulin promotor faktor (IPF) 1 (MODY 4)
5. HNF 1 β (MODY 5)
6. Mitohondrijalnu DNA
7. Proinsulin ili za konverziju insulina

B. Genetski uslovljeni defekti u dejstvu insulina

1. Tip A insulinska rezistencija
2. Leprechaunism
3. Rabson Mendenhall sindrom
4. Lipoatrofični dijabetes

C. Dijabetes melitus usled bolesti egzokrinog pankreasa

(pankreatitis, pankreatektomija, neoplazije, cistična fibroza, hemohromatoza, fibrokalkulozna pankreatopatija)

D. Dijabetes melitus u okviru endokrinih bolesti

akromegalija, Kušingov sindrom, glukagonom, feohromocitom, hipertireoza, somatostatinom, aldosteronom

E. Dijabetes melitus indukovano lekovima ili hemikalijama

vakor, pentamidin, nikotinska kiselina, glukokortikosteroidi, tireoidni hormoni, diazoksid, β adrenergički agonisti, tiazidi, fenitoin, α interferon, inhibitori proteaza, β blokatori

F. Dijabetes melitus indukovano infekcijama (kongenitalna rubela, infekcije prouzrokovane citomegalovirusom ili koksaki virusom)

G. Retki oblici imunološki posredovanog dijabetesa melitusa

("stiff man sindrom", antitela na insulinski receptor)

H. Druge nasledne bolesti u kojih se može javiti dijabetes melitus (Downov sindrom,

Klinefelterov sindrom, Turnerov sindrom, Wolframov sindrom, Friedreichova ataksija, Huntingova horea, Laurence-Moon-Biedlov sindrom, miotična distrofija, porfirija, Prader-Willi sindrom)

IV. Gestacijski dijabetes (GD)

Tabela 1.3.1. Faktori rizika za tip 2 dijabetesa

-
1. Porodična anamneza o tipu 2 dijabetesa (roditelji, jedan blizanac)
 2. Gojaznost ($\geq 20\%$ od poželjne telesne težine ili $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$)
 3. Starost ≥ 45 godina
 4. Ranije utvrđen sindrom intolerancije glikoze (IGT) ili sindrom gubitka normalne glikemije našte (IFG)
 5. Podaci o gestacijskom dijabetesu ili podaci da je žena rodila dete teže od 4 kg
 6. Hipertenzija ($\geq 140/90$ mmHg)
 7. HDL holesterol ≤ 0.9 mmol/l i/ili trigliceridi ≥ 2.8 mmol/l
 8. Sindrom policističnih ovarijuma (PCO sindrom)
-

2. TERAPIJA DIJABETESA

N.M.Lalić, P. Pantelinac, V. Milovanović

Uvod

Terapija dijabetesa je složeni skup postupaka koji obuhvata nemedikamentni i medikamentni tretman poremećaja glikoregulacije, a zatim i poremećaja nivoa drugih faktora rizika za nastanak komplikacija dijabetesa. Ovi postupci zahtevaju direktno učešće pacijenta i adekvatne mere edukacije u tom smislu, prvenstveno u pogledu samokontrole glikemije i promene načina života. U celini, terapijski postupci u lečenju dijabetesa najefikasnije se sprovode u uslovima organizovanog i adekvatnog okvira zdravstvene zaštite od dijabetesa, koji obezbeđuju kako optimalnu primenu, tako i odgovarajuću kontrolu efikasnosti primenjene terapije.

Postupci terapijske intervencije u prevenciji kako tipa 1 tako i tipa 2 dijabetesa su danas predmet intenzivnih izučavanja. U tipu 1 dijabetesa, u toku su kliničke studije efekata modulacije autoimunog odgovora, od kojih neke koriste i modifikovane oblike terapije insulinom prihvaćene u terapiji ovog oblika bolesti. U tipu 2 dijabetesa, takođe su u toku klinička ispitivanja učinaka modulacije defekata insulinske rezistencije i sekrecije, od kojih se u nekima primenjuju postupci nemedikamentne i medikamentne terapije priznati u redovnoj terapiji ovog tipa oboljenja. Nažalost, nijedna od ovih procedura nije do sada dokazala zadovoljavajuću efikasnost tako da bi mogla biti prihvaćena kao deo kliničke prakse. Ipak, dobijeni rezultati ukazuju sa velikom verovatnoćom da bi neke od ovih procedura terapijske intervencije u prevenciji dijabetesa mogle uskoro biti uključene u kliničku praksu.

U ovom poglavlju će biti posebno izložene preporuke za lečenje tipa 1 i tipa 2 dijabetesa, kao najčešćih oblika dijabetesa kako uopšte, tako i u našoj sredini. Takođe, na kraju poglavlja će biti navedene preporuke u vezi posebnosti terapije drugih oblika dijabetesa, naročito pankreatogenog dijabetesa.

2.1. Terapija tipa 1 dijabetesa

2.1.1. *Pristup terapiji: ciljne vrednosti nivoa glikemije i HbA1c*

Savremena terapija tipa 1 dijabetesa obuhvata korekciju metaboličkih poremećaja koji su u osnovi bolesti ali i svih drugih disbalansa koji mogu biti značajni za razvoj komplikacija.¹ Terapijska korekcija faktora rizika specifičnih za pojavu komplikacija se obavlja nakon detekcije povećanog rizika za ove komplikacije (v. odgovarajuća poglavlja).² I, II

U pristupu terapiji tipa 1 dijabetesa treba se pridržavati opšteprihvaćenih ciljnih vrednosti metaboličkih parametara koji su definisani na osnovu rezultata odgovarajućih velikih studija a zatim, u individualnim uslovima pratiti mogućnost postizanja ovih ciljeva.

Ciljne vrednosti glikemije i HbA1c

Na osnovu rezultata velikih multicentričnih studija, a naročito DCCT studije, pokazano je da striktna normoglikemija značajno smanjuje rizik od nastanka kasnih komplikacija, što opravdava nastojanje za postizanjem zadovoljavajuće metaboličke kontrole u vrlo uskom opsegu ciljne glikemije za svakog pacijenta.³ S druge strane, ove zadovoljavajuće vrednosti ipak se ne poklapaju sa normalnim vrednostima glikemije u nedijabetičara, a insistiranje na I

normalnim vrednostima glikemije kao ciljnim terapijskim nivoima može biti opasno jer nosi rizik od teških hipoglikemija i nestabilnosti glikoregulacije.⁴

Nakon započinjanja terapije, vrlo je značajno stalno preispitivanje postizanja terapijskih ciljeva primenom samokontrole glikemije i određivanjem nivoa HbA1c. U okviru ovog postupka, vrlo je značajno sveobuhvatno analiziranje uzroka odstupanja individualnih nalaza od ciljnih vrednosti.³

A

U terapiji svakog pacijenta sa tipom 1 dijabetesa neophodno je definisati individualne ciljne vrednosti glikemije i HbA1c u skladu sa sledećim kriterijumima

Tabela 2.1.1.1. Terapija tipa 1 dijabetesa: ciljne vrednosti glikemije i HbA1c

	Zadovoljavajuće	Nezadovoljavajuće
HbA1c (%)	6,2 – 7,5	> 7,5
Samokontrola glikemija (mmol/L)		
preprandijalno	5,1 – 6,5	> 6,5
postprandijalno	7,6 – 9,0	> 9,0
pred spavanje	6,0 – 7,5	> 7,5

A

U proceni efekata tretmana poremećaja glikoregulacije u svakog pacijenta sa tipom 1 dijabetesa treba stalno analizirati moguće uzroke odstupanja od postavljenih ciljnih vrednosti glikemije i HbA1c

Tabela 2.1.1.2. Procena efekata tretmana poremećaja glikoregulacije u tipu 1 dijabetesa

Preporučuje se:

- kontrolisati dnevni profil glikemija (pre i 1,5-2h posle glavnog obroka, pre spavanja i u 03h) jednom do dva puta nedeljno, a u međuvremenu kontrolisati nivo glikemije našte najmanje još 3 puta nedeljno;
- kontrolisati nivo glikemije više puta dnevno tokom bolesti, izmene 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;
- kontrola glikozurije se može primeniti bez kontrole glikemije u slučajevima kada kontrola glikemije nije izvodljiva, ili ako pacijent izrazito nije motivisan da sprovedi samokontrolu glikemija;
- kontrolisati ketonska tela u krvi i/ili ketonuriju kada postoji hiperglikemija, bolest ili povraćanje;
- kontrolisati nivo HbA1c na 2-4 meseca;
- analizirati postojanje hipoglikemijskih epizoda u slučaju normalnih ili niskih nivoa HbA1c
- analizirati individualnu povezanost postizanja ciljnih terapijskih vrednosti glikemije i HbA1c i promene kvaliteta života u cilju njihovog usklađivanja

2.1.2. Nemedikamentna terapija

Terapija ishranom

Terapija ishranom je oblik nemedikamentne terapije koji u tipu 1 dijabetesa treba da obezbedi adekvatan ali i ravnomeran unos energetskih materija, kao i osnovu za ostvarenje brojnih razvojnih potreba s obzirom na starosnu dob u kojoj se ispoljava bolest u većine ovih pacijenata.⁵

II,
III

B

U terapiji ishranom u tipu 1 dijabetesa neophodno je primeniti sledeće preporuke o određivanju ukupnog unosa energije, odnosa energetskih materija i rasporeda obroka

Tabela 2.1.2.1. Ishrana u tipu 1 dijabetesa: osnovne postavke

Ukupni kalorijski unos (za održavanje postojećeg ITM)	
Osnovni	25 kcal/kg tt
Povećati:	
- sedanterni način života	+ 10%
- umerena fizička aktivnost	+ 20%
- intenzivna fizička aktivnost	+ 40%
Smanjiti:	
- redukcija telesne mase	- 10 - 30%
Ugljeni hidrati	
Procenat od dnevnog unosa (%)	50 - 55
Fruktoza (g/dan)	< 25
Dijetetska vlakna (g/dan)	> 30
Masti	
Procenat od dnevnog unosa (%)	30 - 35
Zasićene masne kiseline (%)	< 10
Mononezasićene masne kiseline (%)	10 - 15
Polinezasićene masne kiseline (%)	< 10
Holesterol (mg/dan)	< 300
Proteini (%)	10 - 15
Unos soli (g/dan)	
Normotenzivni	< 6
Hipertenzivni	< 3
Broj obroka (N/dan)	5 - 6 (modifikovati prema tipu insulinske terapije)

Napomena: U praktičnoj primeni terapije ishranom konsultovati detaljne tabele koje su u skladu sa navedenim postavkama

B

U terapiji ishranom u tipu 1 dijabetesa, treba sprovoditi stalni nadzor i analizirati moguće uzroke odstupanja od primene navedenih preporuka

Tabela 2.1.2.2. Evaluacija efekata terapije ishranom u tipu 1 dijabetesa

<i>U redovnoj kontroli terapije analizirati:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • da li je adekvatna ishrana sastavni deo načina života ? • da li dnevni raspored unosa kalorija odgovara vrsti insulinske terapije, načinu života i lokalnim navikama u ishrani ? • da li je unos kalorija odgovarajući za željenu telesnu težinu ? • da li se obroci i užine uzimaju u odgovarajuće vreme? • da li je unos alkohola značajan i da li to doprinosi pojavi hipoglikemija ? • da li postoji potreba za posebnim oblicima dijeta (poseban način života, pojava komplikacija)

Evaluirati potrebu promene načina ishrane u celini:

- redovno jednom godišnje kao rutinski deo kontrole, ili češće ukoliko je potrebno
- pri promeni doze insulina
- pri promeni načina života (škola, studije, privremeno ili trajno zaposlenje)

Terapija fizičkom aktivnošću

Terapija fizičkom aktivnošću je takođe oblik nemedikamentne terapije koji u tipu 1 II, dijabetesa treba da obezbedi adekvatno i ravnomerno korišćenje energetske materije, kao i III osnovu za optimalan razvoj i fizičku spremnost.⁶

B

Pre uvođenja terapije fizičkom aktivnošću u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa treba sagledati fizičku spremnost i navike pacijenta

Tabela 2.1.2.3. Procena fizičke spremnosti i navika pacijenata pre terapije fizičkom aktivnošću u tipu 1 dijabetesa

Pre uvođenja terapije analizirati:

- spontanu dnevnu aktivnost (odlazak i dolazak iz škole, studija, posla)
- sportsku i rekreativnu aktivnost
- mogućnost kontinuirane primene planirane fizičke aktivnosti

B

U terapiji fizičkom aktivnošću u tipu 1 dijabetesa neophodno je primeniti sledeće preporuke o uvođenju i sprovođenju ovog tretmana

Tabela 2.1.2.4. Programi uvođenja i sprovođenja terapije fizičkom aktivnošću u tipu 1 dijabetesa: osnovne postavke

<i>Uvođenje terapije (početno opterećenje)</i>	<i>Sprovođenje terapije (maksimalno opterećenje)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • program 1. opterećenje: <ul style="list-style-type: none"> - 50-55% maksimalnog aerobnog kapaciteta (VO₂max) ili - 70% maksimalne frekvence srčanog rada prilagodjene godinama (220 - godine starosti) 2. trajanje: 20 do 30 minuta 3. učestalost: 3 puta nedeljno (sa pauzama) 4. prilagodjavanje: 5-10 minuta na početku i na kraju 5. vrsta aktivnosti: hodanje, trčanje, plivanje, vožnja bicikla 	<ul style="list-style-type: none"> • program 1. opterećenje: <ul style="list-style-type: none"> - 60-80% maksimalnog aerobnog kapaciteta (VO₂max) ili - 85% maksimalne frekvencije srčanog rada prilagodjene godinama (220 - godine starosti) 2. trajanje: 30 do 60 minuta 3. učestalost: 3 - 5 puta nedeljno 4. prilagodjavanje: 5-10 minuta na početku i na kraju 5. vrsta aktivnosti: hodanje, trčanje, plivanje, vožnja bicikla

Napomena: U praktičnoj primeni terapije fizičkom aktivnošću konsultovati detaljne tabele koje su u skladu sa navedenim postavkama

B

U terapiji fizičkom aktivnošću u tipu 1 dijabetesa, treba sprovođiti stalni nadzor i analizirati moguće uzroke odstupanja od primene navedenih preporuka

Tabela 2.1.2.5. Evaluacija efekata terapije fizičkom aktivnošću u tipu 1 dijabetesa

U toku primene terapije sprovesti evaluaciju:

- zapisivati nivo sprovedene fizičke aktivnosti
- sprovođiti adekvatnu samokontrolu glikemije
- registrovati pojave akutnih i odloženih hipoglikemija
- registrovati pojave porasta glikemije i ketoze

U toku primene terapije sprovesti mere:

- prilagođavanja intenziteta fizičkog napora
- prilagođavanja doze insulina (veličina i raspored)
- primena dodatnog ugljenohidratnog obroka

2.1.3. Medikamentna terapija

Terapija insulinom

Pre uvođenja terapije insulinom potrebno je, za svakog pacijenta, odrediti optimalni vid insulinske terapije, potrebnu dnevnu dozu insulina i raspodelu pojedinačnih doza, izvršiti izbor odgovarajućeg preparata i sprovesti odgovarajuću edukaciju pacijenta.²

Brojne multicentrične studije, a naročito DCCT, su ukazale da je primena intenzivirane insulinske terapije, bilo u vidu intenzivirane konvencionalne insulinske terapije (više od 2 dnevne doze) pomoću pen aparata ili kontinuirane supkutane insulinske infuzije pomoću spoljne insulinske pumpe, pokazala značajnu prednost u odnosu na konvencionalnu insulinsku terapiju u pogledu smanjenja rizika za razvoj kasnih komplikacija bolesti.³ Ova prednost je posebno izražena u pacijenata sa već ispoljenim rizikom za pojavu kasnih komplikacija.⁴ Navedene studije i preporuke koje su na njima zasnovane su ukazale da bi intenzivirana konvencionalna insulinska terapija bila terapija izbora za lečenje pacijenata sa tipom 1 dijabetesa.⁷ Ovi podaci ukazuju da je primena konvencionalne insulinske terapije (2 dnevne doze) u savremenom lečenju tipa 1 dijabetesa svedena na pacijente koji nisu motivisani za primenu višekratnih injekcija dnevno i/ili u kojih se može postići stabilna zadovoljavajuća glikoregulacija na ovom vidu terapije, kao i u okolnostima nemogućnosti primene intenzivirane konvencionalne insulinske terapije iz drugih posebnih, medicinskih ili paramedicinskih razloga.⁸ Ispitivanja su ukazala da je terapija kontinuiranom supkutanom insulinskom infuzijom pomoću spoljne portabilne insulinske pumpe u osnovi najoptimalniji do sada razvijeni pristup u insulinskoj terapiji, naročito u prevenciji kasnih komplikacija, ali zbog potrebe posebnih uslova (edukacija, stalni nadzor, finansijski aspekti) primena ovog vida lečenja je prvenstveno indikovana u slučaju neuspeha intenzivirane konvencionalne insulinske terapije ili u posebno rizičnih pacijenata (trudnoća, incipijentna nefropatija).^{9,10} Primena intenzivirane insulinske terapije pomoću implantabilne pumpe, prema podacima najnovijih ispitivanja, za sada je ograničena na pacijente sa nestabilnom glikoregulacijom na tretmanu spoljnom insulinskom pumpom.¹¹

U pogledu izbora preparata insulina, podaci dosadašnjih studija ukazuju da savremena insulinska terapija treba da se zasniva na primeni humanih insulina i insulinskih analoga.^{7,8} (Tabela 2.1.3.1). Humani insulini su osnova aktuelne insulinske terapije a razvijeni su svi oblici preparata potrebni za adekvatno individualno lečenje. Insulinski analozi su monomerni insulini čija je kinetika delovanja optimalnija od odgovarajućih preparata humanih insulina. Do sada su za kliničku upotrebu registrovani samo preparati kratkododelujućih analoga, u našoj zemlji ali i u većini drugih zemalja. Međutim, najnovije studije ukazuju sa velikom verovatnoćom da će vrlo uskoro u kliničku praksu biti uključeni i srednjedelujući analozi.¹²

Tabela 2.1.3.1. Preparati insulina

Vrste insulina	Kinetika delovanja (h)		
	Početak	Maksimum	Trajanje
<i>Kratkodjelujući insulin</i>			
Kratkodjelujući analog insulina	< 0.5	0.5 – 2.5	3.0 – 4.5
Kratkodjelujući humani insulin	0.5	1.0 – 3.0	4.0 – 8.0
<i>Srednjedelujući insulin</i>			
Izofan (NPH) humani insulin	1.0 – 2.0	4.0 – 6.0	8.0 – 12.0
Lente humani insulin	1.0 – 2.0	4.0 – 8.0	8.0 – 14.0
<i>Dugodelujući insulin</i>			
Ultralente humani insulin	2.0 – 3.0	4.0 – 12.0	8.0 – 20.0

Napomena: U tabeli su navedene vrste preparata registrovane u SRJ do 1.04.2002.

U toku poslednjih godina, a na osnovu podataka iz kliničkih studija koje su pokazale prednost primene 100-jedinične u odnosu na 40-jediničnu koncentraciju preparata insulina, postignut je internacionalni konsenzus da bi u svakoj zemlji trebalo usvojiti samo 100-jediničnu koncentraciju u preparatu insulina. Međutim, prelazak sa 40-jedinične na 100-jediničnu koncentraciju nosi velike opasnosti od hipoglikemije i drugih komplikacija tako da je najbolji pristup da se akcija izvede doslovno u jednom danu na nivou cele zemlje, inače negativne posledice mogu biti višestruke i nepredvidljive.⁷

II,
III

U toku poslednje decenije, primena fiksnih mešavina insulina je značajno olakšala primenu konvencionalne insulinske terapije prvenstveno u pacijenata sa stabilnom glikoregulacijom.¹³

III

U okviru savremenog pristupa insulinskoj terapiji, razvijene su brojne modifikovane brizgalice namenjene olakšanoj primeni višekratnih injekcija i preciznijoj aplikaciji pojedinačne doze insulina. Detaljnija ispitivanja su pokazala da je primena pen brizgalica neophodna za sprovođenje intenzivirane konvencionalne insulinske terapije, kao i da postoji značajna prednost primene ove brizgalice u konvencionalnoj terapiji zbog povećane preciznosti ubizgavanja insulina. Posle dugogodišnjeg ispitivanja, primena mlaznih injektora umesto drugih oblika brizgalica pokazala je značajnu prednost samo u osoba sa nesavladivim strahom od uboda igle.¹³

Nakon uvođenja terapije insulinom, podešavanje doza treba obavljati prema algoritmima zasnovanim na rezultatima relevantnih kliničkih ispitivanja.⁸

III

A

Pri uvođenju ili promeni terapije insulinom u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa treba izabrati odgovarajući vid insulinske terapije prema sledećim preporukama

Tabela 2.1.3.2. Terapija insulinom u tipu 1 dijabetesa: izbor vida terapije

<i>Izbor vida terapije insulinom</i>
<ul style="list-style-type: none"> • intenzivirana konvencionalna insulinska terapija (više od 2, po pravilu 4 doze insulina/dan) pomoću pen brizgalica je najoptimalniji vid terapije • konvencionalnu insulinsku terapija (2 doze/dan) treba primeniti ako <ul style="list-style-type: none"> - postoji mogućnost postizanja i održavanja ciljnih vrednosti glikemije i HbA1c na ovoj terapiji - pacijent nije motivisan za višekratno davanje insulina - postoje kontraindikacije ili ne postoje uslovi za dugotrajnu bezbednu primenu intenzivirane insulinske terapije • terapiju supkutanom insulinskom infuzijom pomoću spoljne portabilne pumpe treba primeniti ako <ul style="list-style-type: none"> - postoje uslovi za dugotrajnu bezbednu primenu ovog vida insulinske terapije - postoji nezadovoljavajuća glikoregulacije na intenziviranoj konvencionalnoj insulinskoj terapiji (posebno u prekonceptijskom periodu, trudnoći i u incipijentnoj dijabetesnoj nefropatiji) • terapiju insulinskom infuzijom pomoću implantabilne pumpe treba primeniti ako <ul style="list-style-type: none"> - postoje uslovi za dugotrajnu bezbednu primenu ovog vida insulinske terapije - postoji nezadovoljavajuća glikoregulacije na terapiji supkutanom insulinskom infuzijom pomoću spoljne portabilne pumpe

B

Pri uvođenju ili promeni terapije insulinom u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa treba izabrati odgovarajuće preparate insulina i brizgalice za njihovu primenu prema sledećim preporukama

Tabela 2.1.3.2. Terapija insulinom u tipu 1 dijabetesa: izbor preparata insulina i brizgalica

<i>Izbor preparata insulina</i>
<ul style="list-style-type: none"> • u savremenoj terapiji insulinom treba koristiti samo preparate humanih insulina i insulinskih analoga • preparate kratkododelujućih insulinskih analoga treba koristiti u slučaju nepostizanja ciljnih terapijskih postprandijalnih vrednosti glikemija na terapiji humanim kratkododelujućim insulinskim preparatima • fiksne mešavine insulina treba primenjivati prvenstveno u pacijenata na konvencionalnoj insulinskoj terapiji sa stabilnom glikoregulacijom a njihova upotreba je korisna i u drugih pacijenata na konvencionalnoj terapiji, posebno u uslovima prisustva komplikacija ili oboljenja koje kompromituje ubrizgavanje insulina • u savremenoj terapiji insulinom treba koristiti samo 100-jednične preparate, ali prelazak na ove preparate mora se obaviti pod kontrolom i uz sveobuhvatne mere opreza • pen brizgalice, za višekratnim ili jednokratnim punjenjem insulina, treba koristiti kao jedini pogodan način primene intenzivirane konvencionalne insulinske terapije (posebna pen brizgalica za svaki preparat insulina) a njihova upotreba je korisna i u konvencionalnoj insulinskoj terapiji jer olakšavaju i povećavaju preciznost ubrizgavanja • mlazne injektore insulina treba koristiti samo u pacijenata sa nesavladivim strahom od uboda igle

B

Pre započinjanja terapije insulinom u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa treba dosledno i detaljno sprovesti posebne mere edukacije u vezi primene ove terapije

Tabela 2.1.3.3. Edukacija pacijenata sa tipom 1 dijabetesa pre započinjanja insulinske terapije

Neophodno je da pacijent ovlada i usvoji

- profesionalno korišćenje pribora za davanje insulina
- tačnu samokontrolu glikemija u odgovarajuće vreme
- davanje insulina duboko potkožno, uz odizanje kože i injektiranje insulina pod uglom od 45%
- prevenciju, prepoznavanje i lečenje hipoglikemija
- razumevanje apsorpcionih karakteristika preparata insulina koje koristi, promene potreba za insulinom sa promenom veličine obroka i stepena fizičke aktivnosti i sposobnost samostalne promene doze insulina
- potrebu za stalnim i slobodnim kontaktom sa timom za dijabetes radi saveta

B

Pri uvođenju terapije insulinom u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa, veličina i raspored pojedinačnih doza insulina treba da se odrede i koriguju prema sledećim preporukama

Tabela 2.1.3.4. Terapija insulinom u tipu 1 dijabetesa: određivanje i korigovanje doza

Pre određivanja doza ispitati:

- način ishrane i nivo fizičke aktivnosti
- prethodna iskustva sa insulinskom terapijom
- prethodna iskustva sa hipoglikemijama
- stanje mesta davanja insulina

U određivanju veličine i rasporeda doza treba imati sledeće početne procene:

- ukupna dnevna doza je 0.3-0.7 jed/dan (najčešće 0.5j/dan)
- srednjedelujući insulini zadovoljavaju noćnu potrebu koja iznosi oko 50% ukupne dnevne doze
- kratkodelujući insulini sprečavaju porast glikemije posle obroka
- velika jutarnja potreba za insulinom zbog nedostatka insulina na kraju noći
- u mladih osoba potreba za insulinom je velika i promenljiva

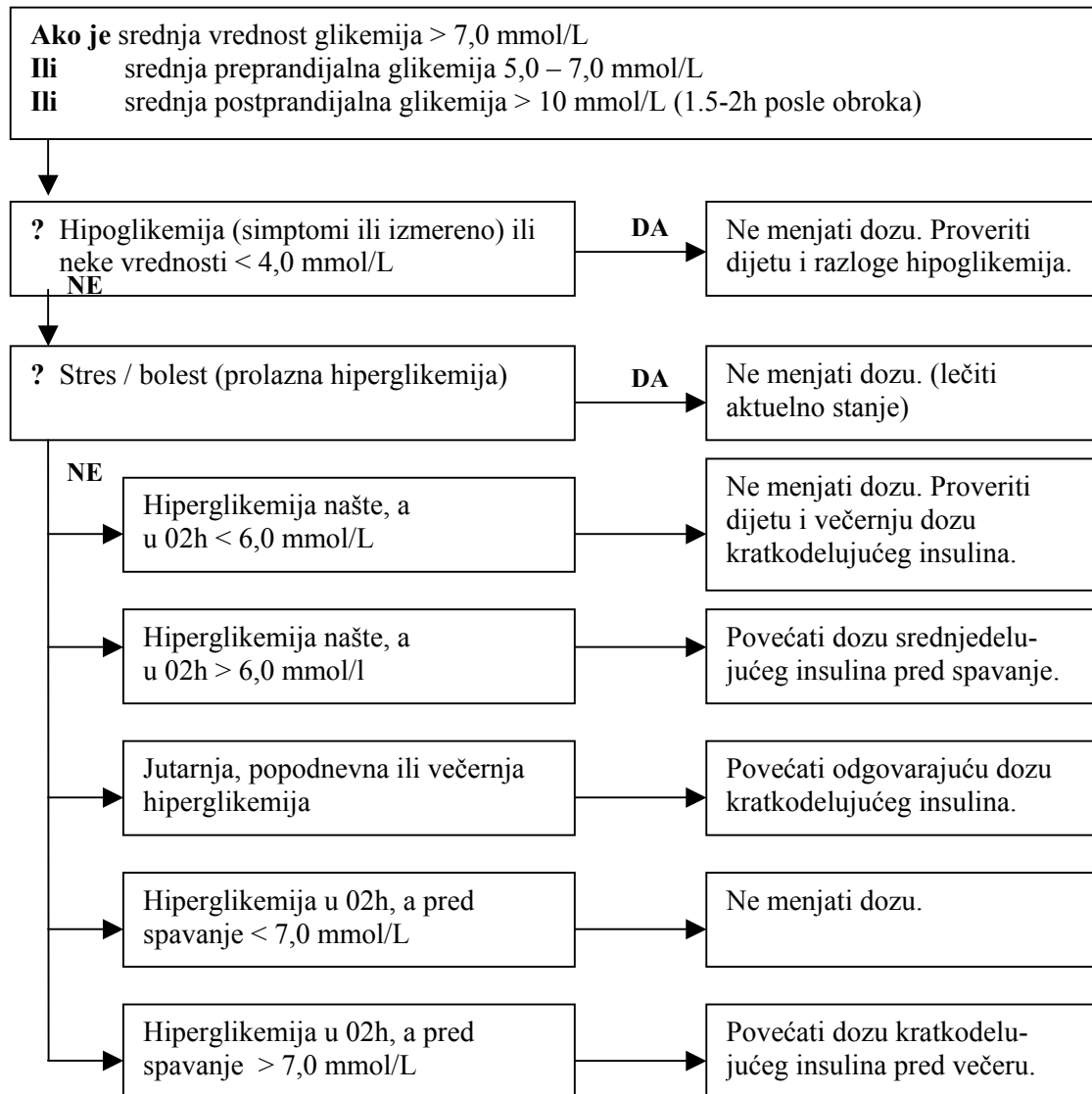
U praćenju efekata terapije treba evaluirati:

- postizanje ciljnih vrednosti glikemije i HbA1c
- učestalost hipoglikemija
- uticaj višekratnog davanja insulina na način života
- stečena znanja o načinu davanja insulina
- promene na mestu davanja insulina

B

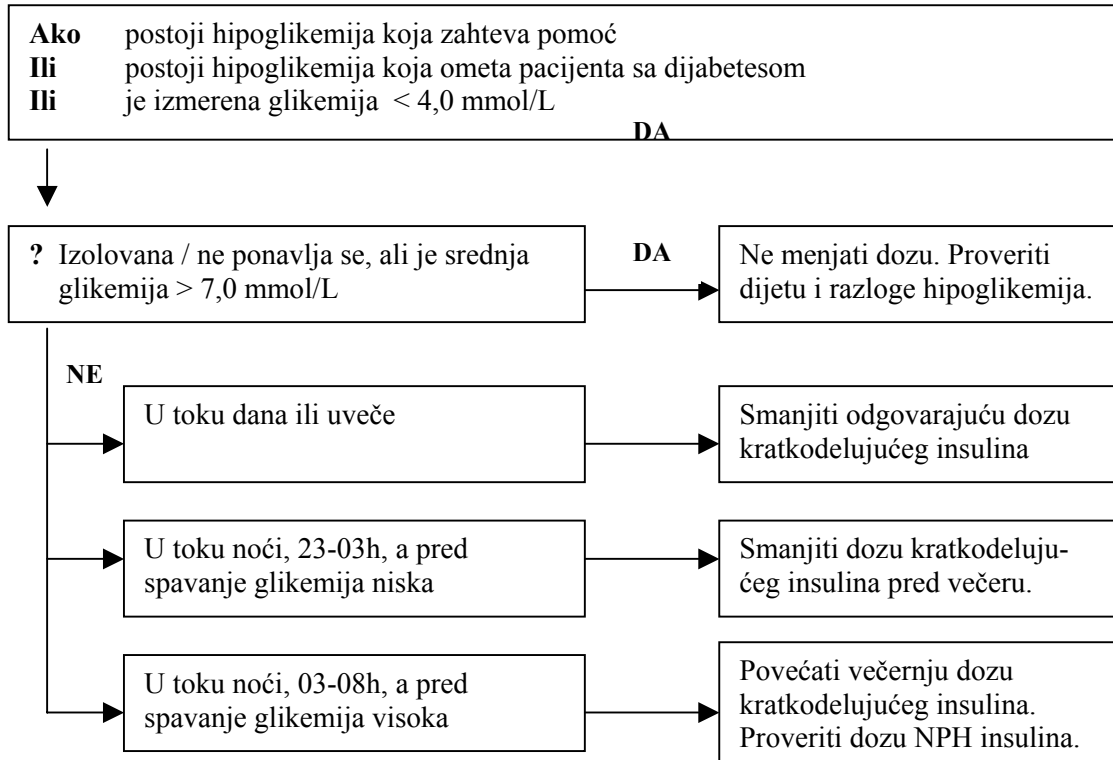
Postupak podešavanja doze insulina u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa u slučaju viših od ciljnih vrednosti glikemije treba sprovoditi, po pravilu, prema sledećem algoritmu

Tabela 2.1.3.5. Algoritam podešavanja doze insulina u slučaju viših od ciljnih vrednosti glikemije



B Postupak podešavanja doze insulina u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa u slučaju nižih od ciljnih vrednosti glikemije treba sprovoditi, po pravilu, prema sledećem algoritmu

Tabela 2.1.3.6. Algoritam podešavanja doze insulina u slučaju nižih od ciljnih vrednosti glikemije



2.1.4. Transplantacija endokrinog pankreasa

U toku poslednje decenije, postupci transplantacije endokrinog pankreasa u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa, kao potencijalno najoptimalnije supstitucione terapije, usavršeni su do nivoa postizanja insulinske nezavisnosti u većine transplantiranih pacijenata kada se primene pod posebnim uslovima. U osnovi, razlikuju se dve grupe postupaka u ovom tipu terapije: (a) transplantacija pankreasa i (b) transplantacija izolovanih pankreasnih ostrvaca.¹⁴ III

Transplantacija pankreasa, kao celog ili segmenta organa, zahteva složen hirurški zahvat, primenjuje se najčešće uporedo sa ili nakon transplantacije bubrega odnosno u drugim posebnim indikacijama utvrđenim za ovu metodu i dovodi do trajne optimalne glikoregulacije bez insulinske terapije u najvećem broju pacijenata. Primena ove terapijske procedure zahteva izuzetno složene uslove pripreme, sprovođenja i praćenja.¹⁵ III

Transplantacija ostrvaca endokrinog pankreasa zahteva složenu proceduru pripreme izolovanih ostrvaca, relativno jednostavan hirurški zahvat, primenjuje se najčešće uporedo sa ili nakon transplantacije bubrega odnosno u drugim posebnim indikacijama utvrđenim za ovu III

metodu i, na osnovu rezultata najnovijih studija, dovodi do trajne optimalne glikoregulacije bez insulinske terapije u većine pacijenata. Primena ove terapijske procedure takođe zahteva izuzetno složene uslove pripreme, sprovođenja i praćenja.¹⁵

C **Transplantacija pankreasa, celog organa ili njegovog segmenta, primenjuje se u terapiji pacijenata sa tipom 1 dijabetesa prema sledećim preporukama**

Tabela 2.1.4.1. Transplantacija pankreasa u terapiji tipa 1 dijabetesa

Transplantacija pankreasa, celog organa ili njegovog segmenta:

- primenjuje se samo ako su obezbeđeni vrlo složeni uslovi pripreme, sprovođenja i praćenja
- primenjuje se najčešće uporedo sa ili nakon transplantacije bubrega odnosno u drugim posebnim indikacijama utvrđenim za ovu metodu

C **Transplantacija ostrvaca endokrinog pankreasa primenjuje se u terapiji pacijenata sa tipom 1 dijabetesa prema sledećim preporukama**

Tabela 2.1.4.2. Transplantacija ostrvaca endokrinog pankreasa u terapiji tipa 1 dijabetesa

Transplantacija ostrvaca endokrinog pankreasa:

- primenjuje se samo ako su obezbeđeni vrlo složeni uslovi pripreme, sprovođenja i praćenja
- primenjuje se najčešće uporedo sa ili nakon transplantacije bubrega odnosno u drugim posebnim indikacijama utvrđenim za ovu metodu

2.1.5. Postupci edukacije u vezi praćenja efekata terapije u tipu 1 dijabetesa

Pored opšteg pristupa u edukaciji pacijenata sa tipom 1 dijabetesa, obezbeđivanje samokontrole nivoa glukoze i ketonskih tela u krvi i urinu i edukacija u pogledu promena u načinu života mogu biti od neposredne važnosti za uspeh terapije u ovom tipu bolesti.¹⁶

Samokontrola nivoa glukoze i ketonskih tela u krvi i urinu

B **U svakog pacijenta sa tipom 1 dijabetesa treba sprovesti obuku i evaluirati primenu postupaka samokontrole nivoa glukoze i ketonskih tela u krvi i urinu kroz odgovarajuću edukaciju**

Tabela 2.1.5.1. Samokontrola nivoa glukoze i ketonskih tela u terapiji tipa 1 dijabetesa

<p><i>Edukacija za samokontrolu i praćenje efekata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obezbediti odgovarajuću obuku • Edukovati pacijenta o redovnom sprovođenju samokontrole • Savetovati vanrednu samokontrolu • u slučajevima promene doze insulina • radi tretmana i izbegavanja hipoglikemija • kao mogućnost kontrole u toku bolesti i u novim situacijama • kao edukaciju o efektima dijeta i fizičke aktivnosti na nivo glikemije • Proceniti sposobnosti pacijenta za sprovođenje samokontrole rutinski tokom svake kontrole • Kontrola aparata jednom godišnje ili ako postoji problem u sprovođenju samokontrole • Evaluacija realnosti rezultata samokontrole • ispitivanjem tehnike samokontrola glikemija • upoređivanjem sa odgovarajućim rezultatima iz laboratorija na kontrolama • analizom rezultata u kontekstu nivoa HbA1c • pregled kvaliteta dnevnika samokontrole

Prilagođavanje načina života

B	Svaki pacijent sa tipom 1 dijabetesa treba da dobije odgovarajući savet za prilagođavanje načina života potrebama efikasne terapije
----------	--

Tabela 2.1.5.2. Prilagođavanje načina života u terapiji tipa 1 dijabetesa

<i>Edukacija u vezi prilagođavanja načina života</i>	
<p>Opšti pregled <i>Proceniti interferiranje dijabetesa sa :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaposlenjem • društvenim ili sportskim aktivnostima • putovanjem <p>Posebni aspekti Zaposlenje <i>Obezbediti:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • individualne savete • savetovanje i kontakte sa onima koji imaju probleme <p>Psihološki problemi <i>Obezbediti:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • savetovanje, ako je potrebno, sa odgovarajuće obučanim članovima tima za dijabetes • odgovarajuću edukaciju radi prevazilaženja zabrinutosti zbog dijagnoze dijabetesa i razvoja komplikacija • posebne savete za rad u smenama i visokorizičnim poslovima • kontakt za zaposlenima na zahtev osobe sa dijabetesom 	<p>I. Putovanje</p> <p><i>Obezbediti savet:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • o dozi insulina i ishrani tokom putovanja • o načinu transporta insulina i sredstava za davanje insulina • o posebnim zdravstvenim rizicima u zemljama koje posećuje • o različitim tipovima i koncentracijama insulina u različitim zemljama <p>Vozačke dozvole <i>Obezbediti:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • individualnu procenu za pacijente sa neprepoznavanjem hipoglikemija • brz i odgovarajući izveštaj na zahtev pacijenta • podršku kada vožnja više nije preporučljiva

2.1.6. Principi organizacije dijabetološke zaštite u vezi praćenja efekata terapije u tipu 1 dijabetesa

Uspeh terapije u tipu 1 dijabetesa neposredno zavisi i od adekvatnog praćenja i organizovanog, pravovremenog i kontinuiranog pružanja multidisciplinarnе dijabetološke zaštite.⁷ II, III

B

U pacijenata sa tipom 1 dijabetesa, optimalni efekti terapije se mogu postići samo u uslovima organizovanog pružanja dijabetološke zaštite koji se odlikuje efikasnom, stabilnom i multidisciplinarnom organizacijom

Tabela 2.1.6.1. Principi organizacije dijabetološke zaštite u vezi sa praćenjem efekata terapije tipa 1 dijabetesa

Organizacija treba da sadrži sledeće:

- Osnovni tim za dijabetes / struktura:
- lekari
- specijalizovane medicinske sestre
- nutricionisti i dijetetičari
- edukatori
- Osnovni tim za dijabetes / funkcija
- jednostavan pristup za pacijente sa dijabetesom
- vodič kliničke prakse i posebni protokoli
- sredstva za edukaciju
- informacije za osobe sa dijabetesom
- strukturirani zapisi
- baza podataka / softver za kvalitetan monitoring i razvoj
- kontinuirana edukacija za tim za dijabetes
- Osnovni tim za dijabetes / funkcionalne jedinice
- za redovnu i vanrednu kontrolu
- za godišnju kontrolu
- za edukaciju
- za negu stopala
- za hitne slučajeve
- konsultanti: kardiolog, nefrolog, oftalmolog i vaskularni hirurg
- konsultant: ginekolog

B

Praćenje efekata terapije u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa treba da se odvija kroz redovne i godišnje kontrolne preglede

Tabela 2.1.6.2. Praćenje efekata terapije u tipu 1 dijabetesa: redovni i godišnji kontrolni pregledi

Kontrolni pregledi

Redovna kontrola (najmanje jednom u 2 meseca)

- Pregled problema
- Identifikacija
 - skorih događaja i novih simptoma
 - novonastalih teškoća u sprovođenju samokontrole dijabetesa
- Analiza
 - rezultata samokontrole i njihova diskusija
 - načina ishrane, fizičke aktivnosti i navika (pušenje)
 - efekata edukacije (nega stopala)
 - insulinske terapije i iskustva sa hipoglikemijama

<ul style="list-style-type: none"> - drugih stanja i terapije koje mogu uticati na dijabetes - stanje i terapija vaskularnih faktora rizika - stanje i terapija komplikacija i drugih problema identifikovanih na godišnjoj kontroli <ul style="list-style-type: none"> • Analiza i planiranje • saglasnost <ul style="list-style-type: none"> - o uspešnosti tretmana glavnih problema - o ciljevima za naredni period - o izmenama u terapiji - o intervalu do sledeće konsultacije <p>Godišnja kontrola</p> <p>Uključuje sledeće:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza simptoma <ul style="list-style-type: none"> - ishemijske bolesti srca, periferne vaskularne bolesti - neuropatije, erektilne disfunkcije • Evaluacija vaskularnog rizika <ul style="list-style-type: none"> - nivo lipida, arterijski pritisak, pušenje • Evaluacija pojave dijabetesnog stopala <ul style="list-style-type: none"> - promene kože, ishemija, ulceracija, odsustvo pulseva, oštećenja senzorne funkcije, deformiteti/rigidnost zglobova, obuća • Evaluacija pojave nefropatije <ul style="list-style-type: none"> - ekskrecija albumina i nivo serumskog kreatinina • Evaluacija pojave retinopatije <ul style="list-style-type: none"> - pregled očnog dna i oštine vida • Pregledi kod drugih specijalista po potrebi

B

Praćenje efekata terapije u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa treba da se sprovodi prema sledećem rasporedu

Tabela 2.1.6.3. Praćenje efekata terapije u tipu 1 dijabetesa: raspored pregleda

	Prva poseta	Redovna kontrola	Godišnja kontrola
Anamneza			
socioepidemiološki podaci/navike	+	+	
prethodna anamneza/sadašnje stanje dijabetesa	+	+	
razumevanje dijabetesa / samokontrola	+	+	+
anamneza komplikacija/simptomi	+		+
pušenje	+	ako postoji problem	+
drugi podaci iz anamneze	+		
porodična anamneza/vaskularne bolesti	+		
prethodna i sadašnja terapija	+	+	+
Pregledi / analize			
opšti pregled	+		
težina/ indeks telense mase	+	+	+
pregled stopala	+	ako postoji problem	+
pregled očnog dna / oštine vida	+	ako postoji problem	+
arterijski pritisak	+	ako postoji problem	+
HbA1c	+	+	+
* lipidi	+	ako postoji problem	+
proteinurija	+	+	+
** urinarna ekskrecija albumina	+	ako postoji problem	+
nivo kreatinina	+	ako postoji problem	+

* godišnje 3 puta ako je prethodno normalan nalaz

** ne raditi ako već postoji proteinurija

2.2. Terapija tipa 2 dijabetesa

2.2.1. Pristup terapiji: ciljne vrednosti nivoa glikemije i HbA1c, lipoproteina i arterijskog pritiska

U većine pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, uporedo sa prisustvom poremećaja glikoregulacije postoje i poremećaji metabolizma lipoproteina i povišen arterijski pritisak koji, s druge strane, predstavljaju snažne faktore rizika za razvoj kasnih, posebno makroangiopatskih komplikacija. Zbog toga je u savremenoj terapiji tipa 2 dijabetesa, u većine pacijenata neophodno sprovesti sveobuhvatni pristup u kome se istovremeno koriguju ne samo poremećaji glikoregulacije nego i poremećaji metabolizma lipoproteina i povišen arterijski pritisak. U tom smislu se i ciljne vrednosti glikemije, HbA1c i nivoa lipoproteina definišu prema nivou vaskularnog rizika kojem odgovaraju.^{17,18}

II,
III

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

A

U terapiji svakog pacijenta sa tipom 2 dijabetesa neophodno je definisati individualne ciljne vrednosti glikemije i HbA1c u skladu sa sledećim kriterijumima

Tabela 2.2.1.1. Terapija tipa 2 dijabetesa: ciljne vrednosti glikemije i HbA1c

	Nizak vaskularni rizik	Makrovaskularni rizik	Mikrovaskularni rizik
HbA1c (%)	≤ 6.5	> 6.5	> 7.5
Samokontrola glikemija (mmol/L)			
preprandijalno	≤ 5.5	> 5.5	> 6.0
postprandijalno	< 7.5	≥ 7.5	> 9.0

A

U terapiji svakog pacijenta sa tipom 2 dijabetesa neophodno je definisati individualne ciljne vrednosti nivoa lipoproteina u skladu sa sledećim kriterijumima

Tabela 2.2.1.2. Terapija tipa 2 dijabetesa: ciljne vrednosti nivoa lipoproteina

	Nizak vaskularni rizik	Makrovaskularni rizik	Mikrovaskularni rizik
Ukupni holesterol			
mmol/l	< 4.8	4.8 - 6.0	> 6.0
mg/dl	< 185	185 - 230	> 230
LDL holesterol			
mmol/l	< 3.0	3.0 - 4.0	> 4.0
mg/dl	< 115	115 - 155	> 155
HDL holesterol			
mmol/l	> 1.2	1.0 - 1.2	< 1.0
mg/dl	> 46	39 - 46	< 39
Trigliceridi			
mmol/l	< 1.7	1.7 - 2.2	> 2.2
mg/dl	< 150	150 - 200	> 200

A

U terapiji svakog pacijenta sa tipom 2 dijabetesa neophodno je definisati individualne ciljne vrednosti nivoa arterijskog pritiska u skladu sa preporukom da postoji nizak vaskularni rizik kada je nivo arterijskog pritiska < 130/80 mmHg

A

U proceni efekata tretmana poremećaja glikoregulacije, poremećaja metabolizma lipoproteina i povišenog arterijskog pritiska u svakog pacijenta sa tipom 2 dijabetesa treba stalno analizirati moguće uzroke odstupanja od postavljenih ciljnih vrednosti

Tabela 2.2.1.3. Procena efekata tretmana poremećaja glikoregulacije, poremećaja metabolizma lipoproteina i povišenog arterijskog pritiska u tipu 2 dijabetesa

Preporučuje se:

- u pacijenata samo na nemedikamentnoj terapiji kontrolisati dnevni profil glikemija (pre i 1.5-2h posle glavnog obroka, pre spavanja i u 03h) jednom u 2 meseca, a međuvremenu kontrolisati nivo glikemije našte i postprandijalno najmanje još jednom mesečno;
- u pacijenata na medikamentnoj terapiji oralnim agensima kontrolisati dnevni profil glikemija jednom mesečno, a međuvremenu kontrolisati nivo glikemije našte najmanje i postprandijalno još jednom nedeljno;
- u pacijenata na medikamentnoj terapiji insulinom ili kombinovanoj terapiji oralni agensi+insulin kontrolisati dnevni profil glikemija jednom nedeljno, a međuvremenu kontrolisati nivo glikemije našte i postprandijalno najmanje još jednom nedeljno;
- kontrola glikozurije se može primeniti bez kontrole glikemije 1-7 puta nedeljno postprandijalno ukoliko su rezultati konstantno negativni a postignute su prethodno ciljne vrednosti glikemija
- kontrolisati nivo glikemije više puta dnevno tokom bolesti, izmene načina života ili u slučaju neprepoznavanja hipoglikemija;
- u pacijenata na medikamentnoj terapiji insulinom ili kombinovanoj terapiji oralni agensi+insulin kontrolisati posebno nivo glikemije noću (02-04h) ako se sumnja na neprepoznavanje hipoglikemija u toku noći;
- neophodna je češća kontrola glikemije kada postoje varijacije u načinu ishrane ili fizičke aktivnosti;
- neophodna je posebna oprema za samokontrolu glikemija osobe sa oštećenim vidom;
- u pacijenata samo na nemedikamentnoj terapiji ili na medikamentnoj terapiji oralnim agensima kontrolisati nivo HbA1c na 2-6 meseci a u u pacijenata na medikamentnoj terapiji insulinom ili kombinovanoj terapiji oralni agensi+insulin na 2-4 meseca;
- analizirati postojanje hipoglikemijskih epizoda u slučaju normalnih ili niskih nivoa HbA1c
- analizirati lipidni profil (ukupni holesterol, LDL i HDL holesterol, trigliceride) na 2-6 meseci ukoliko nisu postignute željene vrednosti, u suprotnom godišnje
- analizirati arterijski pritisak na svakom kontrolnom pregledu sve dok vrednosti ne budu ispod ciljnih vrednosti
- analizirati individualnu povezanost postizanja ciljnih terapijskih vrednosti glikemije, HbA1c lipoproteina i arterijskog pritiska i promene kvaliteta života u cilju njihovog usklađivanja

2.2.2. Nemedikamentna terapija

Terapija ishranom

U tipu 2 dijabetesa, terapija ishranom kao oblik nemedikamentne terapije treba ne samo da obezbedi adekvatan unos energetske materije nego i da omogući korigovanje gojaznosti, kao i da stvori uslove za korekciju poremećaja nivoa lipoproteina i arterijskog pritiska koji su česti u ovom tipu bolesti.⁵

II,
III

A

U terapiji ishranom u tipu 2 dijabetesa neophodno je primeniti sledeće preporuke o određivanju ukupnog unosa energije, odnosa energetske materije i rasporeda obroka

Tabela 2.2.2.1.: Ishrana u tipu 2 dijabetesa: osnovne postavke

Ukupni kalorijski unos (za održavanje postojećeg ITM)	
Osnovni	25 kcal/kg tt
Povećati:	
- sedanterni način života	+ 10%
- umerena fizička aktivnost	+ 20%
- intenzivna fizička aktivnost	+ 40%
Smanjiti:	
- redukcija telesne mase	- 10 - 30%
Ugljeni hidrati	
Procenat od dnevnog unosa (%)	50 - 55
Fruktoza (g/dan)	< 25
Dijetetska vlakna (g/dan)	> 30
Masti	
Procenat od dnevnog unosa (%)	< 30
Zasićene masne kiseline (%)	< 10
Mononezasićene masne kiseline (%)	kao dopuna kalorijskog unosa
Polinezasićene masne kiseline (%)	< 10
Holesterol (mg/dan)	< 300
Proteini (%)	< 15
Unos soli (g/dan)	
Normotenzivni	< 6
Hipertenzivni	< 3
Alkohol	Ako se insistira, tako da ne povećava dnevni kalorijski unos
Broj obroka (N/dan)	5 - 6 (modifikovati prema tipu terapije)

Napomena: U praktičnoj primeni terapije ishranom konsultovati detaljne tabele koje su u skladu sa navedenim postavkama

Preporuke o načinu sprovođenja nadzora i analiziranja uzroka odstupanja od preporučenog pristupa u terapiji ishranom u tipu 2 dijabetesa ne razlikuju se od navedenih za tip 1 dijabetesa. (v. 2.1.2.)

Terapija fizičkom aktivnošću

Terapija fizičkom aktivnošću, kao oblik nemedikamentne terapije, u tipu 2 dijabetesa treba da obezbedi ne samo adekvatno i ravnomerno korišćenje energetskih materija nego redukciju faktora rizika za razvoj kasnih komplikacija.¹⁹

B

Pre uvođenja terapije fizičkom aktivnošću u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa treba sagledati fizičku spremnost i navike pacijenta

Tabela 2.2.2.2. Procena fizičke spremnosti i navika pacijenata pre terapije fizičkom aktivnošću u tipu 2 dijabetesa

Pre uvođenja terapije analizirati:

- spontanu dnevnu aktivnost (odlazak i dolazak s posla, aktivnost u kući)
- rekreativnu aktivnost
- mogućnost kontinuirane primene planirane fizičke aktivnosti

B

U terapiji fizičkom aktivnošću u tipu 2 dijabetesa neophodno je primeniti sledeće preporuke o uvođenju i sprovođenju ovog tretmana

Tabela 2.2.2.3. Programi uvođenja i sprovođenja terapije fizičkom aktivnošću u tipu 2 dijabetesa: osnovne postavke

Uvođenje terapije (početno opterećenje)	Sprovođenje terapije (maksimalno opterećenje)
<ul style="list-style-type: none"> • program <ol style="list-style-type: none"> 1. opterećenje: <ul style="list-style-type: none"> - 50-55% maksimalnog aerobnog kapaciteta (VO₂max) ili - 70% maksimalne frekvence srčanog rada prilagodjene godinama (220 - godine starosti) 2. trajanje: 20 do 30 minuta 3. učestalost: 2-3 puta nedeljno (sa pauzama) 4. prilagodjavanje: 10-15 minuta na početku i na kraju 5. vrsta aktivnosti: hodanje, trčanje, plivanje, vožnja bicikla 	<ul style="list-style-type: none"> • program <ol style="list-style-type: none"> 1. opterećenje: <ul style="list-style-type: none"> - 60-80% maksimalnog aerobnog kapaciteta (VO₂max) ili - 85% maksimalne frekvencije srčanog rada prilagodjene godinama (220 - godine starosti) 2. trajanje: 30 do 60 minuta 3. učestalost: 3 - 4 puta nedeljno 4. prilagodjavanje: 10-15 minuta na početku i na kraju 5. vrsta aktivnosti: hodanje, trčanje, plivanje, vožnja bicikla

Napomena: U praktičnoj primeni terapije fizičkom aktivnošću konsultovati detaljne tabele koje su u skladu sa navedenim postavkama

Preporuke o načinu sprovođenja nadzora i analiziranja uzroka odstupanja od preporučenog pristupa u terapiji fizičkom aktivnošću u tipu 2 dijabetesa ne razlikuju se od navedenih za tip 1 dijabetesa. (v. 2.1.2.)

2.2.3. Medikamentna terapija

Medikamentna terapija tipa 2 dijabetesa obuhvata (a) medikamentnu terapiju poremećaja glikoregulacije, (b) medikamentnu terapiju poremećaja nivoa lipoproteina i (c) medikamentnu terapiju povišenog arterijskog pritiska.

2.2.3.1. Medikamentna terapija poremećaja glikoregulacije

Medikamentna terapija poremećaja glikoregulacije obuhvata terapiju (a) oralnim antihiperглиkemijskim agensima, (b) kombinovanu terapiju oralni antihiperглиkemijski agensi + insulin i (c) terapiju insulinom.

Terapija oralnim antihiperглиkemijskim agensima

Terapija oralnim antihiperглиkemijskim agensima se uvodi kada primena samo nemedikamentne terapije ne obezbeđuje zadovoljavajuću glikoregulaciju.

Pre uvođenja terapije oralnim antihiperглиkemijskim agensima potrebno je, za svakog pacijenta, odrediti optimalni vid terapije i izvršiti izbor odgovarajućeg preparata.

Oralni antihiperглиkemijski agensi se, prema dominantnom mehanizmu delovanja, mogu svrstati u tri osnovne grupe: (a) stimulatori insulinske sekrecije, (b) stimulatori insulinske senzitivnosti i (c) inhibitori apsorpcije glukoze iz creva (Tabela 2.2.3.1.1.).

Pri uvođenju terapije oralnim antihiperглиkemijskim agensima, važno je utvrditi postojanje gojaznosti. U gojaznih pacijenata, pokazano je da se najbolji rezultati postižu uvođenjem terapije stimulatorima insulinske senzitivnosti uz nastavak nemedikamentnog lečenja, naročito smanjenja telesne mase. U negojaznih pacijenata, ispitivanja su pokazala da je optimalan pristup uvođenje stimulatora insulinske sekrecije uz nastavak nemedikamentne terapije.⁷

II,
III

U sprovođenju terapije oralnim antihiperглиkemijskim agensima, prema rezultatima brojnih multicentričnih studija, a naročito UKPDS, potrebno je postizanje striktno glikoregulacije zbog toga što se tim pristupom značajno smanjuje rizik nastanka kasnih komplikacija bolesti.²⁰ Takođe, u kliničkim studijama je pokazano da je u okviru ove striktno glikoregulacije važno postizanje ciljnih vrednosti kako glikemije našte tako i postprandijalno.

I,
III

U cilju postizanja striktno metaboličke kontrole, važno je uskladiti osobine agensa koji se primenjuju sa individualnim potrebama postizanja optimalne glikoregulacije. Tako, među stimulatorima insulinske sekrecije, preparati sulfonilureje postižu snažnu dugotrajnu stimulaciju sekrecije i posebno su efikasni u korekciji glikemije našte.²¹ Novija grupa sekretagoga insulina, ne-sulfonilureja stimulatori sekrecije su vrlo efikasni u korekciji postprandijalne glikemije.²² Među stimulatorima insulinske senzitivnosti, metformin se pokazao efikasnim u terapiji prvenstveno gojaznih pacijenata, kao i noviji lekovi iz ove grupe, tiazolidindioni.²³ Inhibitori apsorpcije glukoze imaju prvenstveno povoljan efekat na postprandijalnu glikemiju.²²

II,
III

U sprovođenju terapije oralnim antihiperглиkemijskim agensima, povoljan efekat se postiže i kombinovanjem dva oralna agensa, pri čemu po pravilu agensi u kombinaciji treba da imaju različit mehanizam delovanja, npr. kombinovanje stimulatora insulinske sekrecije i stimulatora insulinske senzitivnosti.²²

II,
III

Tabela 2.2.3.1.1. Oralni antihiperглиkemijski agensi

Mehanizam delovanja	Vrsta preparata	
► Stimulacija insulinske sekrecije	sulfonilureja	I generacija tolbutamid, hlorpropamid, acetoheksamidin, tolazamin II generacija glibenklamid, gliklazid, glipizid, glikvidon III generacija glimepirid
	meglitinidi	repaglinid, nateglinid
► Stimulacija insulinske senzitivnosti	bigvanidi	metformin
	tiazolidindioni	pioglitazon, rozigitazon
► Inhibicija apsorpcije glukoze	inhibitori alfa- glukozidaze	akarboza, miglitol

A

Pri uvođenju terapije oralnim antihiperглиkemijskim agensima u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, treba koristiti sledeće preporuke

Tabela 2.2.3.1.2. Uvođenje terapije oralnim antihiperглиkemijskim agensima

<p><i>Uvesti terapiju oralnim antihiperглиkemijskim agensima:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • kada je i pored adekvatne nemedikamentne terapije / edukacije: • u gojaznih pacijenata glikemija našte > 6.0 mmol/l, HbA1c > 6.5% , • u negojaznih pacijenata glikemija našte > 7.0 mmol/l, HbA1c > 7.5% <p><i>Izbor terapijskog sredstva:</i></p> <p>Stimulatori insulinske sekrecije</p> <ul style="list-style-type: none"> • sulfonilureja preparati: efikasni u korekciji posebno glikemije našte • meglitinidi: efikasni posebno u korekciji postprandijalne glikemije <p>Stimulatori insulinske senzitivnosti</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformin i tiazolidindioni: efikasni u gojaznih pacijenata (sa metaboličkim sindromom) <p>Inhibitori apsorpcije glukoze iz creva</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitori alfa glukozidaze: efikasni posebno u korekciji postprandijalne glikemije <p><i>Početak terapije</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u gojaznih pacijenata: stimulatori insulinske senzitivnosti+nemedikamentna terapija • u negojaznih pacijenata: stimulatori insulinske sekrecije+nemedikamentna terapija

A

Podšavanje efikasnosti terapije oralnim antihiperглиkemijskim agensima u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa treba sprovoditi prema sledećim preporukama

Tabela 2.2.3.1.3. Podšavanje efikasnosti terapije oralnim antihiperглиkemijskim agensima

<p><i>Proveravati:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • sprovođenje nemedikamentne terapije • stanje vaskularnih faktora rizika <p><i>Podšavanje terapije:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • povećati dozu leka na svakoj kontroli postepeno do maksimalne efektivne doze ukoliko nisu postignuti terapijski ciljevi
--

- ne povećavati ili smanjiti dozu leka u slučaju neželjenih efekata ili ako je nivo glikemije na nivou nedijabetičara

Kombinovana terapija oralnim agensima:

- dodati drugi agens
- kada je postignuta maksimalna doza primenjenog agensa
- kada se proceni da bi korekcija drugog patofiziološkog mehanizma bila korisna
- kombinovati po pravilu agense različitog mehanizma delovanja

Kombinovana terapija oralni antihiperглиkemijski agens + insulin

U pacijenata sa tipom 2 dijabetesa i delimično očuvanim kapacitetom rezidualne insulinske sekrecije, studije su pokazale da se optimalna glikoregulacija može postići uvođenjem kombinovane terapije oralni antihiperглиkemijski agens + insulin.²⁴ II

Raspored primene ove terapije zavisi od stepena razvoja patofizioloških poremećaja u individualnog pacijenta, ali se najčešće primenjuje kombinacija davanja oralnih agensa pred glavne obroke i srednjedelujućeg insulina pre spavanja.²⁵ II

B

Pri uvođenju kombinovane terapije oralni antihiperглиkemijski agens + insulin u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, treba koristiti sledeće preporuke

Tabela 2.2.3.1.4. Uvođenje kombinovane terapije oralni antihiperглиkemijski agens + insulin

Uvesti kombinovanu terapija oralni antihiperглиkemijski agens + insulin:

- kada je primenjena maksimalna doza oralnog agensa
- kada postoji odstupanje od ciljnih vrednosti glikemija samo u delu dnevnog profila

Raspored terapije:

- raspored zavisi od prethodno utvrđenog poremećaja u dnevnom profilu glikemija
- najčešća kombinacija: oralni agensi pred glavne obroka, insulin pre spavanja

Napomena: U slučaju potrebe uvođenja dve dnevne doze insulina, razmotriti prelazak na monoterapiju insulinom

Preporuke o podešavanju efikasnosti kombinovane terapije oralni antihiperглиkemijski agens + insulin ne razlikuju se od preporuka za podešavanje efikasnosti terapije oralnim antihiperглиkemijskim agensima (vidi prethodni tekst) i terapije insulinom (v. 2.1.3.)

Terapija insulinom

U pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, monoterapija insulinom se uvodi kada se trajno ne mogu ostvariti ciljne terapijske vrednosti glikemije i HbA1c i pored dosledne primene odgovarajuće nemedikamentne terapije i maksimalne doze oralnih agenasa, odnosno nakon neuspeha kombinovane terapije oralni antihiperглиkemijski agens + insulin.

U pogledu izbora vida insulinske terapije, u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa se pokazalo da je najefikasnije započeti tretman konvencionalnom insulinskom terapijom (2 dnevne doze) i da se preporučuje korišćenje fiksnih mešavina insulina u ovom vidu terapije. Uvođenje intenzivirane konvencionalne insulinske terapije, kao i intenzivirane insulinske terapije uopšte, treba razmotriti samo kod osoba u kojih postoji potreba za izrazitom fleksibilnošću rasporeda doza insulina zbog dinamičnog načina života.²⁶ II, III

Poseban oprez je potreban pri uvođenju medikamentne terapije uopšte a posebno monoterapije insulinom u gojaznih pacijenata. Dosadašnja ispitivanja su pokazala da je pre uvođenja insulinske monoterapije potrebno insistirati na nemedikamentnoj terapiji i primeni stimulatora insulinske senzitivnosti da bi se izbegao neuspeh insulinske monoterapije ukoliko bi bila uvedena pre vremena.²⁶

B

Pri uvođenju monoterapije insulinom u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, treba koristiti sledeće preporuke

Tabela 2.2.3.1.5. Uvođenje monoterapije insulinom u tipu 2 dijabetesa (specifičnosti)

<p><i>Uvesti monoterapiju insulinom :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • kada je i pored maksimalne doze oralnih agenasa i adekvatne nemedikamentne terapije / edukacije: • glikemija našte > 7,0 mmol/l, HbA1c > 7.5% <p><i>Izbor vida terapije :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • konvencionalna insulinska terapija (2 dnevne doze) • intenzivirana insulinska terapija samo u osoba sa potrebom za fleksibinošću doza zbog načina života <p><i>Izbor preparata:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • fiksne mešavine humanih insulina (posebno u uslovima stabilne glikoregulacije)
--

Druge preporuke uvođenju i promeni terapije insulinom, edukaciji za primenu insulinske terapije kao i podešavanju doze na terapiji insulinom u osnovi se ne razlikuju od preporuka za tip 1 dijabetesa. (v. 2.1.3.)

C

U terapiji gojaznih pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, preporučuje se izbor optimalnog terapijskog pristupa prema sledećem algoritmu

Tabela 2.2.3.1.6. Pristup terapiji gojaznih pacijenata sa tipom 2 dijabetesa

<p>Nemedikamentna terapija</p> <p>1. Ishrana i fizička aktivnost</p> <p>Medikamentna terapija</p> <p>2. Monoterapija ⇒ metformin</p> <p>3. Kombinacije oralnih agenasa ⇒ metformin + sulfonilureja, meglitinidi, inhibitori alfa glukozidaze</p> <p>4. Oralni agens(i) + insulin</p> <p>5. Insulin</p>
--

C

U terapiji negojaznih pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, preporučuje se izbor optimalnog terapijskog pristupa prema sledećem algoritmu

Tabela 2.2.3.1.7. Pristup terapiji negojaznih pacijenata sa tipom 2 dijabetesa

<p>Nemedikamentna terapija</p> <p>1. Ishrana i fizička aktivnost</p> <p>Medikamentna terapija</p> <p>2. Monoterapija ⇒ sulfonilureja ⇒ meglitinidi ⇒ inhibitori alfa-glukozidaze</p> <p>3. Kombinacije oralnih agenasa ⇒ sulfonilureja, meglitinidi, inhibitori alfa glukozidaze + metformin</p> <p>4. Oralni agens(i) + insulin</p> <p>5. Insulin</p>

2.2.3.2. Medikamentna terapija poremećaja metabolizma lipoproteina

Uvođenju medikamentne terapije poremećaja metabolizma lipoproteina treba da prethodi dosledna i stabilna primena nemedikamentne terapije tipa 2 dijabetesa, koja može, u određenom opsegu, da koriguje i poremećaje nivoa lipoproteina.

Pre uvođenja terapije hipolipidemijskim agensima potrebno je, za svakog pacijenta, izvršiti izbor optimalnog preparata.

U sprovođenju terapije hipolipidemijskim agensima, brojne studije su ukazale da se značajni rezultati u prevenciji nastanka kasnih komplikacija, i to prvenstveno ishemijske bolesti srca, mogu postići ako su vrednost LDL-holesterola < 3,0 mmol/L a triglicerida < 1,7 mmol/L.²⁷ I

U pristupu medikamentnoj terapiji poremećaja lipoproteina, potrebno je uskladiti osobine hipolipidemijskog agensa sa karakteristikama poremećaja ispoljenog u individualnog pacijenta. Tako su statini (inhibitori HMG acetyl-CoA reduktaze) efikasni u postizanju sniženja LDL-holesterola i modulacije nivoa holesterola i njegovih supfrakcija a slabije deluju na poboljšanje nivoa triglicerida. Fibrati posebno uspešno moduliraju nivo triglicerida a imaju manji efekat na poboljšanje LDL i drugih supfrakcija holesterola. Drugi hipolipidemijski, niacin (derivati nikotinske kiseline), jonoizmenjivačke smole i omega-3-polinezasićene masne kiseline retko se primenjuju kao monoterapija.²⁸ I, II

U medikamentnoj terapiji poremećaja lipoproteina, mogu se kombinovati dva hipolipidemijska agensa, ali uz veliki oprez. Kombinovanje statina i fibrata nije dozvoljeno zbog vrlo ozbiljnih neželjenih efekata rabdomiolize i hepatičke insuficijencije. Najčešće primenjivana kombinacija je statin+niacin ali i ovde mora postojati velika opreznost. U celini, kombinovanju dva hipolipidemijska agensa treba pristupiti samo u uslovima organizovanog tima sa iskustvom u ovoj vrsti terapije i ako postoje odgovarajući uslovi za detekciju i terapiju II, III

neželjenih efekata.²⁷

B

Pri uvođenju terapije poremećaja metabolizma lipoproteina u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, treba koristiti sledeće preporuke

Tabela 2.2.3.2.2. Uvođenje terapije hipolipidemijskim agensima

<p><i>Uvesti terapiju oralnim hipolipidemijskim agensima:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> kada nisu postignuti cilji terapijski nivoi niskog vaskularnog rizika i pored adekvatne nemedikamentne terapije / edukacije <p><i>Izbor terapijskog sredstva:</i></p> <p>Statini: deluju prevenstveno na sniženje LDL i povišenje HDL holesterola a manje na trigliceride</p> <p>Fibrati: deluju prevenstveno na sniženje triglicerida a manje na sniženje LDL holesterola</p> <p>Drugi lekovi (niacin, jonoizmenjivačke smole, omega-3-polinezasićene masne kiseline) se retko koriste u monoterapiji</p> <p><i>Kombinacije:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> najčešća kombinacija: statin+niacin nije dozvoljeno kombinovanje statin+fibrat

2.2.3.3. Medikamentna terapija povišenog arterijskog pritiska

Pre uvođenja medikamentne terapije povišenog arterijskog pritiska treba takođe obezbediti doslednu primenu nemedikamentne terapije tipa 2 dijabetesa, koja može, u određenom opsegu, da pomogne u korekciji povišenog arterijskog pritiska.

U terapiji antihipertenzivnim agensima, brojne studije su ukazale da se značajni rezultati u prevenciji nastanka kasnih komplikacija, i to prevenstveno ishemijske bolesti srca i nefropatije, mogu postići ako vrednost arterijskog pritiska nije viša od 130/80 mmHg, a neke najnovije studije su predložile i niže ciljne vrednosti ali one do sada nisu konsenzusno prihvaćene.²⁹

I, II

Kao i drugim oblicima medikamentne terapije tipa 2 dijabetesa, i u antihipertenzivnoj terapiji potrebno je uskladiti osobine antihipertenzivnog agensa sa karakteristikama poremećaja ispoljenog u individualnog pacijenta. Tako su inhibitori angiotenzin-konvertaze (ACE inhibitori) efikasni u snižavanju intraglomerulskog pritiska i u sprečavanju remodelovanja leve srčane komore, zbog čega posebnu ulogu imaju u prevenciji i lečenju dijabetesne nefropatije i srčane insuficijencije. Mogu se efikasno kombinovati sa diureticima Henleove petlje a obe grupe lekova ne deluju na metaboličko stanje.³⁰ Blokatori beta adrenergijskih receptora, naročito kardioselektivni oblici ovih agenasa su vrlo efikasni u prevenciji ishemijske bolesti srca, dok neki od ovih agenasa, naročito beta 2 blokatori, mogu pogoršavati glikoregulaciju i smanjivati kontraregulatorni odgovor insulinu. Blokatori alfa adrenergijskih receptora, pored antihipertenzivnog efekta imaju najizraženiji povoljan efekat na toleranciju glukoze i nivo lipoproteina što je značajno u osoba sa metaboličkim sindromom. Antagonisti kalcijumskih kanala imaju značajan antihipertenzivni efekat, metabolički su neutralni, a zbog moguće retencije tečnosti treba ih izbegavati u sindromu dijabetesnog stopala. Tiazidni diuretici se obično koriste samo u manjim dozama zbog efekta na pogoršanje glikoregulacije, naročito u kombinaciji sa beta blokatorima.²⁹ Detaljnije o antihipertenzivnim agensima pogledati u poglavlju Hipertenzija i dijabetes. (v. 4.5.)

B

Pri uvođenju i praćenju efekata terapije povišenog arterijskog pritiska u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, treba koristiti sledeće preporuke

Tabela 2.2.3.3.2. Uvođenje antihipertenzivne terapije

<p><i>Izbor terapijskog sredstva:</i></p> <p>ACE inhibitori: snižavanje intraglomerulskog pritiska, sprečavanje remodelovanje leve komore, prevencija nefropatije i srčane insuficijencije, metabolički neutralni</p> <p>Diuretici Henleove petlje: efikasni naročito u kombinaciji sa ACE inhibitorima, metabolički neutralni</p> <p>Blokatori beta adrenergijskih receptora: preporučuju se samo kardioselektivni oblici, korisni su u prevenciji i lečenju ishemijske bolesti srca, neki od ovih preparata pogoršavaju glikoregulaciju i smanjuju kontraregulatorni odgovor</p> <p>Blokatori alfa adrenergijskih receptora: pored antihipertenzivnog, najizraženiji povoljan efekat na toleranciju glukoze i lipoproteine</p> <p>Antagonisti kalcijumskih kanala: efikasni naročito u kombinaciji sa ACE inhibitorima, metabolički neutralni, izbegavati u sindromu dijabetesnog stopala</p> <p>Tiazidni diuretici: indikovani u niskim dozama, pogoršavaju glikoregulaciju u kombinaciji sa blokatorima adrenergijskih receptora</p> <p><i>Pristup doziranju</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u monoterapiji: povećavati dozu leka do postizanja terapijskog cilja • kombinovana terapija ukoliko terapijski cilj nije postignut maksimalnom dozom jednog leka • koristiti po pravilu lekove koji se uzimaju jednom dnevno <p><i>Praćenje efekata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • arterijski pritisak meriti u sedećem položaju najmanje nakon 5 min odmora • stalno evaluirati efekat uporedne nemedikamentne terapije

2.2.4. Postupci edukacije u vezi praćenja efekata terapije u tipu 2 dijabetesa

Preporuke o sprovođenju samokontrole nivoa glukoze i ketonskih tela u krvi i urinu i o prilagođavanju načina života, kao postupaka edukacije u vezi praćenja efekata terapije u tipu 2 dijabetesa, ne razlikuju se od navedenih u tipu 1 dijabetesa. (v. 2.1.5.)

2.2.5. Principi organizacije dijabetološke zaštite u vezi praćenja efekata terapije u tipu 2 dijabetesa

Efekti terapije u tipu 2 dijabetesa, kao i u tipu 1 ove bolesti, neposredno zavise i od adekvatnog praćenja i organizovanog, pravovremenog i kontinuiranog pružanja multidisciplinarnog dijabetološke zaštite.^{7,26}

Preporuke o načinu organizovanja praćenja efekata terapije u tipu 2 dijabetesa ne razlikuju se od navedenih u tipu 1 dijabetesa. (v. 2.1.6.)

B

Praćenje efekata terapije u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa treba da se odvija kroz redovne i godišnje kontrolne preglede

Tabela 2.2.5.1. Praćenje efekata terapije u tipu 2 dijabetesa: redovni i godišnji kontrolni pregledi

<p><i>Kontrolni pregledi</i></p> <p>Redovna kontrola (najmanje jednom u 3-4 meseca)</p> <ul style="list-style-type: none">• Pregled problema<ul style="list-style-type: none">• Identifikacija<ul style="list-style-type: none">- skorih događaja i novih simptoma- novonastalih teškoća u sprovođenju samokontrole dijabetesa• Analiza<ul style="list-style-type: none">- rezultata samokontrole glikemije i kontrole nivoa HbA1c- rezultata kontrole nivoa lipoproteina- rezultata merenja arterijskog pritiska- načina ishrane, fizičke aktivnosti i navika (pušenje)- efekata edukacije (nega stopala)- insulinske terapije i iskustva sa hipoglikemijama- drugih stanja i terapije koje mogu uticati na dijabetes- stanje i terapija drugih vaskularnih faktora rizika- stanje i terapija komplikacija i drugih problema identifikovanih na godišnjoj kontroli• Analiza i planiranje<ul style="list-style-type: none">• saglasnost<ul style="list-style-type: none">- o uspešnosti tretmana glavnih problema- o ciljevima za naredni period- o izmenama u terapiji- o intervalu do sledeće konsultacije <p>Godišnja kontrola uključuje sledeće:</p> <ul style="list-style-type: none">• Analiza simptoma<ul style="list-style-type: none">- ishemijske bolesti srca, periferne vaskularne bolesti- neuropatije, erektilne disfunkcije• Evaluacija vaskularnog rizika<ul style="list-style-type: none">- nivo lipida, arterijski pritisak, pušenje• Evaluacija pojave dijabetesnog stopala<ul style="list-style-type: none">- promene kože, ishemija, ulceracija, odsustvo pulseva, oštećenja senzorne funkcije, deformiteti/rigidnost zglobova, obuća• Evaluacija pojave nefropatije<ul style="list-style-type: none">- ekskrecija albumina i nivo serumskog kreatinina• Evaluacija pojave retinopatije<ul style="list-style-type: none">- pregled očnog dna i oštine vida• Pregledi kod drugih specijalista po potrebi
--

B

Praćenje efekata terapije u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa treba da se sprovodi, po pravilu, prema sledećem rasporedu.

Tabela 2.2.5.2. Praćenje efekata terapije u tipu 2 dijabetesa: raspored pregleda

	Prva poseta	Regularna kontrola	Godišnja kontrola
Istorija bolesti			
socioepidemiološki podaci/navike	+	+	
prethodna istorija/sadašnje stanje dijabetesa	+	+	
istorija komplikacija/simptomi	+		+
drugi podaci iz istorije bolesti	+		
porodična anamneza/vaskularne bolesti	+		+
prethodna i sadašnja terapija	+	+	+
samokontrola dijabetesa	+	+	+
sposobnost samokontrole / rezultati	+	+	+
Vaskularni faktori rizika			
HbA1c	+	+	+
Lipidi	+	+	+
Arterijski pritisak	+	+	+
pušenje	+	ako je problem	+
* urinarna ekskrecija albumina	+		+
Pregled / komplikacije			
opšti pregled	+		
težina/ indeks telense mase	+	+	+
pregled stopala	+	ako je problem	+
pregled očnog dna / oštine vida	+	ako je problem	+
proteinurija	+	+	+
nivo kreatinina	+	ako je problem	+

* nije neophodno u slučaju postojanja proteinurije+

Terapija dijabetesa primena prema nivoima zdravstvene zaštite	
Tip 1 dijabetesa	Tip 2 dijabetesa
<p>Primarni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nemedikamentna terapija nadzor - medikamentna terapija: intenzivirana konvencionalna terapija podešavanje doze, nadzor konvencionalna terapija podešavanje doze, nadzor 	<p>Primarni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nemedikamentna terapija uvođenje, nadzor - medikamentna terapija oralni antihiperглиkemijski agensi uvođenje, podešavanje doze, nadzor kombinovana terapija oralni agensi + insulin podešavanje doze, nadzor insulinska monoterapija podešavanje doze, nadzor hipolipidemijski agensi uvođenje, podešavanje doze, nadzor antihipertenzivni agensi uvođenje, podešavanje doze, nadzor
<p>Sekundarni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nemedikamentna terapija uvođenje - medikamentna terapija: intenzivirana konvencionalna terapija uvođenje konvencionalna terapija uvođenje kontinuirana supkutana insulinska infuzija uvođenje (ako postoje uslovi) podešavanje doze, nadzor 	<p>Sekundarni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medikamentna terapija kombinovana terapija oralni agensi + insulin uvođenje insulinska monoterapija uvođenje kontinuirana supkutana insulinska infuzija uvođenje (ako postoje uslovi) podešavanje doze, nadzor
<p>Tercijerni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medikamentna terapija kontinuirana supkutana insulinska infuzija uvođenje, podešavanje doze, nadzor 	<p>Tercijerni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medikamentna terapija kontinuirana supkutana insulinska infuzija uvođenje, podešavanje doze, nadzor

Napomena: Na sekundarnom i tercijernom nivou primenjuju se i postupci sa nižih nivoa zdravstvene zaštite, naročito kada je to potrebno iz medicinskih razloga a takođe sprovodi se i stručni nadzor u primeni postupaka na nižim nivoima

3. AKUTNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA - DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA

R. Kocić, D. Zdravković, N.M. Lalić

3.1. Dijabetesna ketoacidoza

R. Kocić

Dijabetesna ketoacidoza (DKA) 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.

Uočava se da hiperglikemija nije jedini niti najvažniji parametar stepena težine ketoacidoze, jer se ona prati u kontekstu nivoa ketonskih tela (++ ili više u mokraći i + ili više u plazmi, a preporučljivo je i merenje beta-hidroksibutirata u plazmi), koncentracije bikarbonata u krvi (<15 mmol/L) i merenje pH krvi.^{1,2}

U osnovi celokupne patogeneze je disbalans u ravnoteži insulina i kontraregulatornih hormona prouzrokovan apsolutnim ili relativnim deficitom insulina.

U biohemijskoj osnovi bolesti je stimulacija glikogenolize i glikoneogeneze na nivou jetre, a smanjeno iskorišćavanje na nivou perifernih tkiva, prouzrokovano deficitom insulina, ali i insulinskom rezistencijom usled porasta kontraregulatornih hormona - glukagona, adrenalina i kortizola. To dovodi do specifičnog gladovanja ćelija za glukozom, koje stimuliše lipolizu i dovodi do nagomilavanja acetil-koenzima A, supstrata trikarbonskog ciklusa i sinteze ketonskih tela. Kako je trikarbonski ciklus limitiran nedostatkom oksalacetata, koji uglavnom nastaje iz glukoze, metabolizam se usmerava u pravcu sinteze acetonskih tela. Ketonska tela (acetoisrćetna kiselina, β -hidroksibuterna kiselina) predstavljaju srednje jake organske kiseline, koje u višku u krvi, remete normalni pH krvi smanjujući alkalnu rezervu. Aceton se delom izbacuje u izdahnutom vazduhu, pa otuda zadah pacijenata na aceton. Nastala metabolička acidoza reperkutuje se ozbiljnim konsekvencama u funkciji vitalnih organa, kao što je negativni inotropni efekat na miokardu, periferna vazodilatacija i sistemska hipotenzija, povećan rizik od ventrikularnih aritmija i pogoršanje insulinske rezistencije.^{1,2,3}

U precipitirajuće faktore za razvoj DKA spadaju infekcije, novootkriveni dijabetes i neadekvatna terapija. Deklanširajući faktor u toku hiperglikemije je hiperosmotska diureza koja dovodi do gubitka tečnosti i elektrolita-dehidracije.

Veoma je izražen gubitak ekstarcelularnih katjona, natrijuma (može iznositi i oko 500 mmol), kalcijuma (50-100 mmol), anjona hlorida (oko 350 mmol) i fosfata (50-100 mmol), ali i intarcelularnog katjona kalijuma (300-1000 mmol) i magnezijuma (25-50 mmol), a gubitak telesne vode može biti i do 5L. Hipokalijemija se razvija kasnije, jer usled deficita insulina dolazi do izlaska kalijuma iz ćelija, koji se zbog renalne insuficijencije zadržava, ali kada se ispolji u plazmi hipokalijemija to je znak da je već ozbiljno smanjena koncentracija u ćeliji. Stoga njegov nivo nije pouzdan znak težine ketoacidoze.^{4,5,6}

Klinička simptomatologija je prikazana na tabeli 3.1.1.

Tabela 3.1.1. Klinička simptomatologija ketoacidoze

Klinički znaci ketoacidoze	Patogenetski faktor
poliurija, nokturija, žeđ	hiperglikemija
muka, povraćanje	hiperketonemija
duboki izdisaji-Kusmaulovo disanje	acidoza
konfuzija, pospanost, koma	acidoza i hiperosmolarnost
nagli gubitak težine	dehidracija i katabolizam
mišićna slabost	dehidracija i hipokalijemija
poremećaj vida	osmotske promene u sočivu
abdominalni bol	acidoza
grčevi mišića	acidoza i hipokalijemija
hipotermija	vazodilatacija
hipotenzija i tahikardija	vazodilatacija i dehidracija
smanjen turgor kože	dehidracija
leukocitoza	nije uvek znak infekcije

B

Terapijski pristup u dijabetesnoj ketoacidozi zahteva hospitalizaciju pacijenta u jedinici intenzivne nege.

B

Za uspešan terapijski pristup u dijabetesnoj ketoacidozi neophodna je dobra i pravilna kliničko-biohemijska opservacija pacijenta koja podrazumeva i pribavljanje adekvatnih analiza u krvi i mokraći.

Pristup dobroj i pravilnoj kliničkoj opservaciji dat je na shemi 3.1.1., a raspored pribavljanja laboratorijskih analiza dat je na tabeli 3.1.2. i tabeli 3.1.3.

Tabela 3.1.2. Neophodne laboratorijske analize u praćenju ketoacidoze

Laboratorijske analize		
Na početku	U intervalu od 1 sat	U intervalu od 2 sata
glikemija	glikemija	
Na ⁺ , K ⁺ , urea, acido-bazni status	Na ⁺ (ukoliko se ne normalizuje)	Na ⁺ , K ⁺ , urea, acido-bazni status
osmolalnost, urinarna glukoza i urinarni ketoni	K ⁺ (ukoliko je < 3 ili > 6 mmol/L)	osmolalnost, urinarna glukoza i urinarni ketoni
CRP		

Druga etapa je pravilno tumačenje laboratorijskih rezultata prikazano na tabeli 3.1.3.

Tabela 3.1.3. Pravilno tumačenje laboratorijskih rezultata u ketoacidozi

Laboratorijski aspekt	Tumačenje
Na ⁺	Niska vrednost zbog hiperglikemije i hemodilucije.
K ⁺	Nije validan parametar, jer povećanje ukazuje na povećan izlazak iz ćelija, normalan nivo ne ukazuje na stanje u ćelijama, a tek je smanjenje znak gubitka.

Osmolalnost	Meri se kao $2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{nivo glukoze} + \text{urea}$. Visoka osmolalnost (iznad 330 mOsm/L) ili jako niska (5-6 mOsm/L) je visoki rizik od cerebralnog edema.
Urinarni ketoni	Moraju se meriti u svakom uzorku urina. Negativni rezultat ne mora uvek da znači to, jer se meri acetoacetat i aceton, a ne hidroksi-butirat, koji je nekada veći.
CRP (C-reaktivni protein)	Rizik od infekcije, poremećena fagocitoza.

B Terapijski pristup u dijabetesnoj ketoacidozi podrazumeva (i) dobru intarvensku rehidraciju; (ii) nadoknadu elektrolita; (iii) aplikaciju insulina.

B Adekvatna rehidarcija i nadoknada elektrolita je vitalni terapijski pristup u dijabetesnoj ketoacidozi. Nadoknada tečnosti i elektrolita mora da se vrši lagano, u dužem vremenskom periodu, jer nije cilj postići normoglikemiju momentalno.

U primeni ove preporuke koristi se izotonični fiziološki (150 mmol/L NaCl) rastvor. Pri tom se mora pratiti nivo kalijuma, ali i stanje funkcije bubrega. Hipotonični rastvor se preporučuje jedino ukoliko je prisutna hiperosmolarnost. U proseku je potrebno nadoknaditi oko 6-10 L tečnosti u prvih 24h. Ova količina se raspoređuje tako što se u prvih 3 sata daje oko 1 L/h. Pri tom je neophodna pažnja kod starijih i pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Preporučljivo je sa infuzijom elektrolita davati i 5% glukozu kako bi se izbegla nagla hipoglikemija.

Infuzija tečnosti treba da sadrži i kalijum, zavisno od nivoa u plazmi. Uobičajeno je da se daje 20 mmol (kao 1,5g KCl). Ukoliko je kalijemija < 5mmol/L dodati 20 mmol/L kalijuma u sastavu K-fosfata. Ukoliko se kalijemija smanjuje, to je znak ulaska u ćelije. Povećati dozu na 40 mmol/L ukoliko je kalijemija < 4mmol/L.

C U toku terapije dijabetesne ketoacidoze obavezno je pratiti EKG ako kalijemija < 3 ili > 6mmol/L.

Insulinska terapija je kamen temeljac lečenja DKA. Terapija insulinom se daje sa ciljem: inhibicije lipolize, inhibicije hepaticne produkcije glukoze, povećanog iskorišćavanja glukoze na nivou perifernih tkiva. Poluživot insulina u plazmi je oko 5min. Stoga je cilj terapije ketoacidoze ne samo normalizacija glikemije, već i normalizacija kalijemije, bez pojave hipokalijemije.

B U terapiji dijabetesne ketoacidoze treba obavezno primeniti kontinuiranu intravensku infuziju kratkododelujućeg insulina.

Kontinuirana intarvenska infuzija kratkododelujućeg insulina, rastvorenog u izotoničnom fiziološkom rastvoru, primenjuje se brzinom od 5-10 IJ/h. Ova koncentracija insulina adekvatno suprimira i lipolizu, ketogenezu i hepaticnu produkciju glukoze, čak i kada je povećana koncentracija kontraregulatornih hormona. Pre kontinuirane intravenske infuzije insulina neophodno je primeniti bolus kratkododelujućeg insulina u dozi od 10-12 IJ. U toku intravenske infuzije insulina kontinuirano se prati glikemija u intervalima na svaki sat, a ova terapija se održava sve dok glikemija ne bude između 10-15 mmol/L.

II,
III

Tada se smanjuje doza insulina na 1-4 IJ/h i ona traje sve dok se ne postigne nivo od 5-10 mmol/L, odnosno dok pacijent ne počne da jede i da prima insulin supkutano. Supkutana aplikacija se daje 30-60min pre nego što se završi infuzija, kako bi se pokrilo vreme njegove apsorpcije.^{7,8,9,10}

Poželjno je intarvensko davanje insulina oko 36-48 sati od prijema, tj. do postizanja glikemije 4-8 mmol/L. Prelazak na supkutano davanje se započinje obično ujutru.

Ukoliko nije moguće dati intarvensku infuziju insulina onda se pribegava intarmuskularnoj aplikaciji i to kao bolus od 20 IJ kratkodjelujućeg insulina, a zatim po 6 IJ/h u deltoidni mišić, sve dok glikemija ne padne na 15 mmol/L. I tada je neophodno sprovesti rehidraciju. Ukoliko dođe do normalizacije glikemije nakon dva časa od tretmana, može se preći na supkutanu aplikaciju u dozi od 8-10 IJ/4h u vremenu od 24h, zajedno sa 5% glukozom u infuziji.¹¹

III

B

U lečenju dijabetesne ketoacidoze nadoknada bikarbonata se primenjuje samo ako je nivo standardnih bikarbonata < 8 mmol/l ili je pH < 7,0.

Terapija nadoknade bikarbonata se sprovodi oprezno kao infuzija 1,26% rastvora ili 8,4% rastvora bikarbonata koja se najčešće kombinuje sa infuzijom kalijuma, kako bi se izbegla hipokalijemija.^{8,10,11}

III

Oralno davanje tečnosti (ne hipotonične, nikako voda!) daju se tek onda kada se acidoza normalizuje (pH>7,3), pacijent ne povraća i nema mučninu. Daje se limunada i slani rastvori, a tada se smanjuje infuzija. Ukupna količina primljene tečnosti mora da bude konstantna, bez obzira na tip aplikacije.

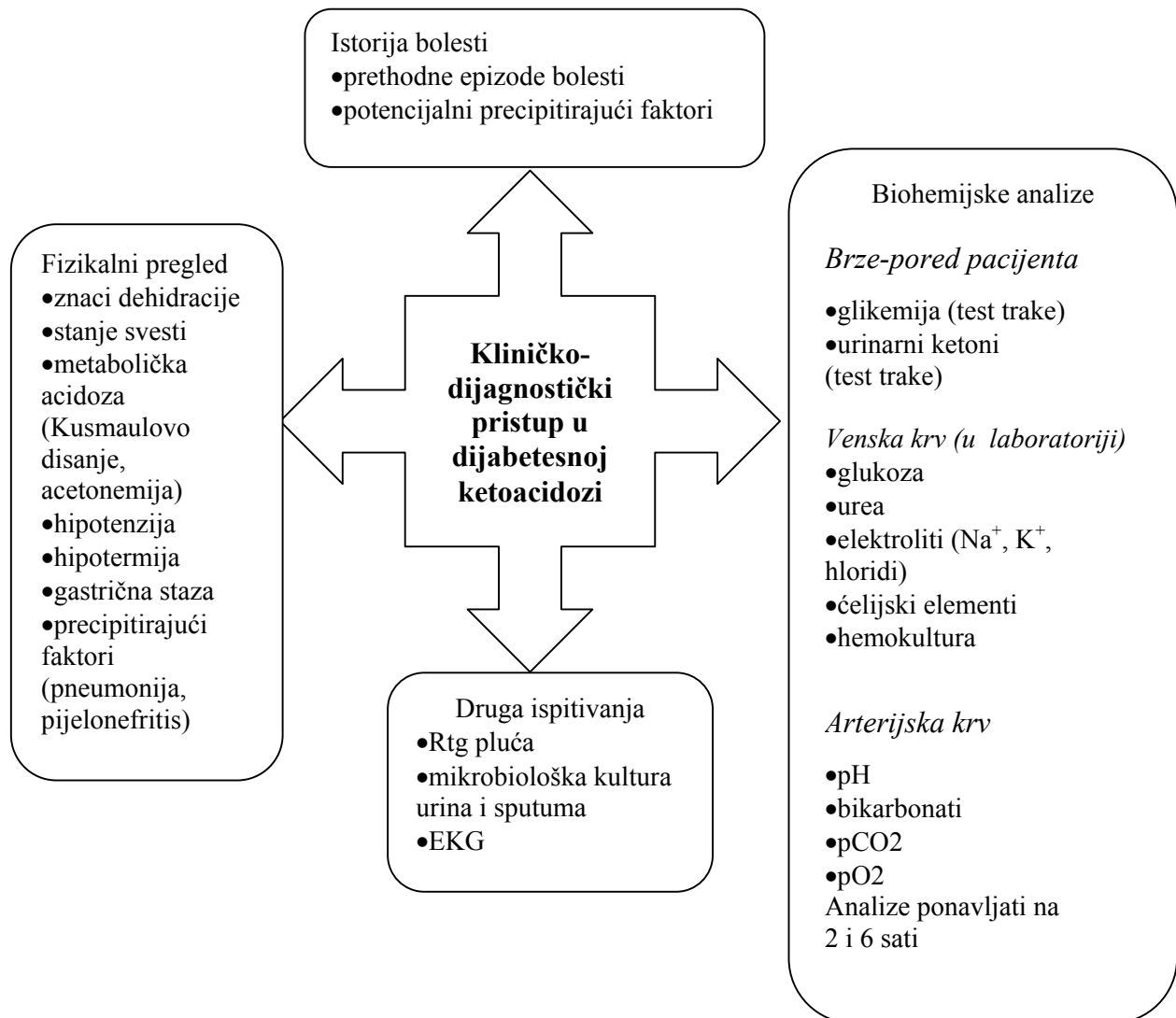
Preporučljivo je staviti nazogastričnu sondu, kako bi se ispraznio želudac, u kome obično ima 1-2L tečnosti.

Ukoliko je hipotenzija prisutna konstantno, obično je koriguje nadoknada tečnosti. Ali, u slučaju perzistentne hipotenzije preporučljivo je davati plazma-ekspandere.

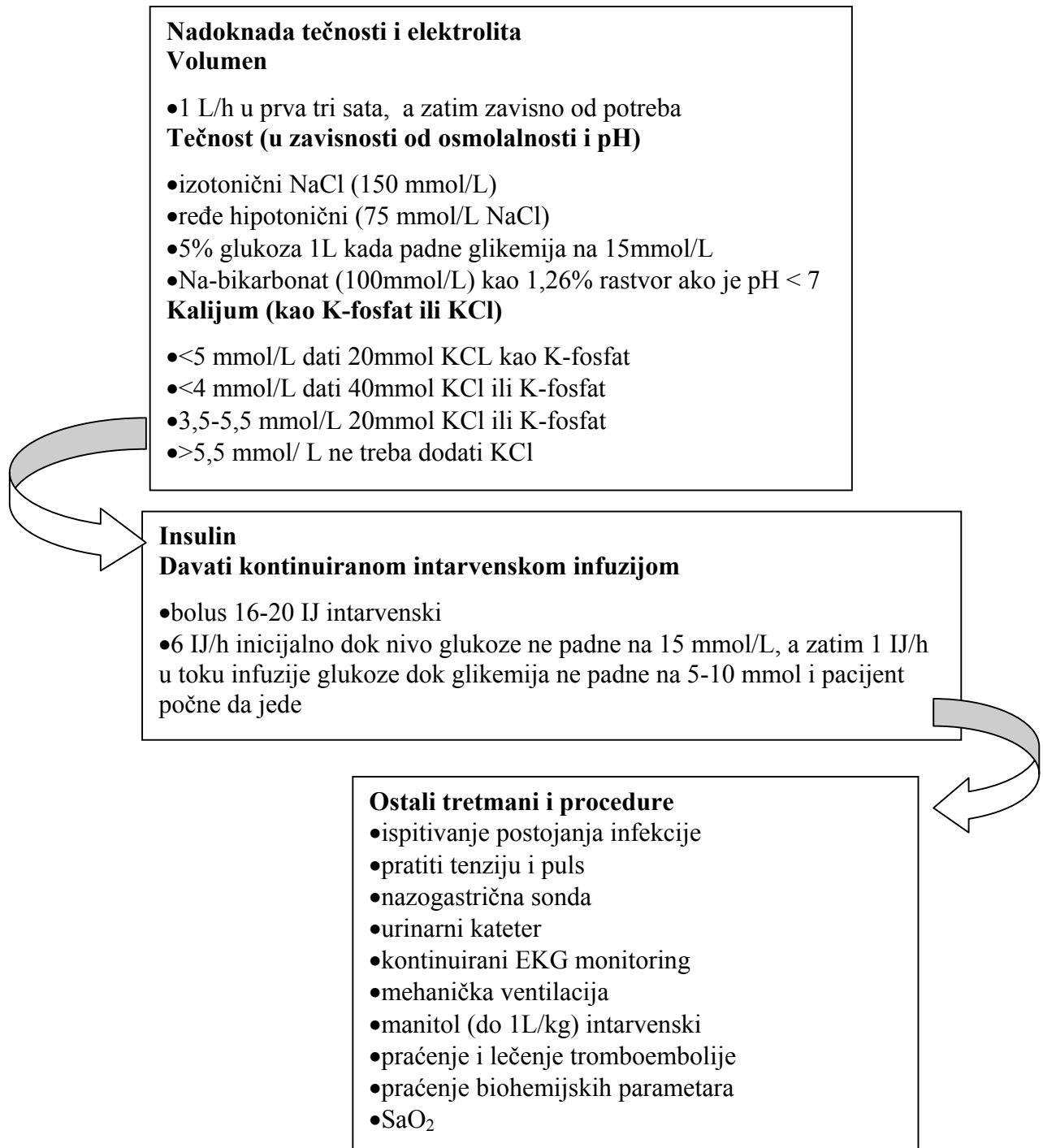
Komplikacije dijabetesne ketoacidoze^{1,2,8,12} su:

- (i) **akutni respiratorni distres sindrom**, koji se sreće kod pacijenata starosti ispod 50 godina, a klinički znaci su tahipneja, dispneja i centralna cijanoza;
- (ii) **cerebralni edem** (znaci su: iritabilnost, nemir, glavobolja, povraćanje, inkontinencija urina, bradikardija, niska telesna temperatura, nestabilna tenzija, letargija, somnolencija, povećan tonus ekstenzora, pozitivan Babinski, konvulzije, ataksija, cijanoza, dispneja, plućni edem, oftalmoplegija, dilatirane pupile slabo ili nereaktivne na svetlost, hemiaproja, apnoja, respiratorni arest.
- (iii) **tromboembolija**
- (iv) **gljivične infekcije**
- (v) **rabdomioliza**

Shema 3.1.1. Kliničko-dijagnostički pristup u dijabetesnoj ketoacidozi



Shema 3.1.2. Terapijski pristup dijabetesnoj ketoacidozi



3.1.1. Dijabetesna ketoacidoza kod dece i mladih osoba

D. Zdravković

B Kod 40% dece i adolescenata tip 1 dijabetesa otkriva se u stanju ketoacidoze.

U našoj zemlji oko 40% dece s tipom 1 dijabetesa otkriva se u stanju ketoacidoze¹ što je u skladu s učestalošću kod dece iz drugih evropskih zemalja.^{2,3,4} Najveća učestalost ketoacidoze je kod dece mlađe od tri, a najmanja kod dece uzrasta 6 - 11 godina.¹ Kod dece koja već primaju insulin najčešći uzroci ketoacidoze su: izostavljanje injekcija insulina, bakterijske (streptokokni faringitis, stafilokokna infekcija kože ili potkožnog tkiva, periodontalni apsces) ili druge infekcije, grublje greške u ishrani uz primenu nedovoljnih doza insulina kao i emocionalni stres, naročito kod adolescenata s rekurentnom DKA.¹ III

Osnovni klinički i laboratorijski kriterijumi⁵ za dijagnozu dijabetesne ketoacidoze prikazani su u tabeli 3.1.1.1.

Tabela 3.1.1.1. Osnovni kriterijumi za dijagnozu dijabetesne ketoacidoze

Klinički znaci	Laboratorijski znaci
Polidipsija, poliurija	Glikozurija >55 mmol/L
Povraćanje	Ketonurija
Dehidracija	Hiperglikemija >16 mmol/L
Hiperventilacija	pH krvi <7,3
Poremećaj svesti	Bikarbonati u serumu <15 mmol/L



Lečenje dijabetesne ketoacidoze peroralnom rehidracijom i supkutanim injekcijama kratkodjelujućeg insulina u ambulantnim uslovima može se preduzeti kod dece s dehidracijom manjom od 5% uz uslov da ne povraćaju i da su dobrog opšteg stanja.

U lečenju DKA u ambulantnim uslovima uvek se daje kratkodjelujući (regularni) insulin supkutano u dozi od 0,1 IJ/kg TM svaka 2 – 4 sata sve do pada glikemije ispod 15 mmol/L. Koncentracija glikoze u kapilarnoj krvi treba da se prati na svaka dva sata.⁵



Lečenje dijabetesne ketoacidoze treba da se započne na nivou osnovne pedijatrijske zdravstvene zaštite (dečiji dispanzer) ili službe hitne pomoći, posebno u slučaju da dete boravi na udaljenosti većoj od jednog sata od najbližeg bolničkog dečijeg odeljenja.

Kod dece i mladih lečenje DKA na nivou osnovne zdravstvene zaštite obuhvata primenu:

- Intravenske infuzije rastvora 0,9% NaCl u količini od 10 ml/kg TM/sat tokom prvih 1 - 2 sata (posle toga 5 ml/kg/sat).
- U slučaju da je dete poremećenog stanja svesti i da lekar ne može da isključi i mogućnost hipoglikemijske krize, može se dati rastvor 0,9 NaCl i 5% glikoze *ana partes*.



Većina dece i adolescenata s razvijenom slikom DKA zahteva prijem u bolnicu i rehidraciju intravenskim putem.

Deca i adolescenti s lakšim oblicima DKA mogu se lečiti u jedinicama poluintenzivne nege dečijeg odeljenja. Teški oblici dijabetesne ketoacidoze (pH krvi <7,1, šok, poremećaj svesti, perzistentno povraćanje, kao i deca mlađa od 5 godina) treba da se hospitalizuju u odeljenju intenzivne nege.^{5,6}



Osnovni uslov uspešnog lečenja dijabetesne ketoacidoze je stalno praćenje i nega bolesnika tokom prvih 24 časa terapije.

Praćenje bolesnika obuhvata:

- **Kliničke pokazatelje:** stanje svesti, TA, puls, respiracije, telesna temperatura, diureza, povraćanje, stolica;
- **Laboratorijske pokazatelje:** glikoza i ketoni u urinu, glikemija, pH, ukupni CO₂, K, Na, Cl u krvi - obavezno 2 sata posle početka terapije, a zatim svaka 4 sata;
- **EKG;**
- **Praćenje i registrovanje bilansa unetih i izlučenih tečnosti.**

Tabela 3.1.1.2. Preporuke u pogledu nadoknade tečnosti, insulina, kalijuma i bikarbonata u lečenju dijabetesne ketoacidoze kod dece

Nadoknada tečnosti	
Deca telesne mase do 30 kg	
I sat	- 15 ml/kg TM/sat
II – XII sat	- 8 ml/kg TM/sat
XIII – XXIV sat	- 5 ml/kg TM/sat
Deca telesne mase iznad 30 kg	
I sat	- 15 ml/kg TM/sat
II – VI sat	- 8 ml/kg TM/sat
VI – XII sat	- 5 ml/kg TM/sat
XIII – XXIV sat	- 3 ml/kg TM/sat
Insulin	- 0,1 IJ/kg TM/sat u boci s infuzijom - 0,05 IJ/kg TM/sat posle pada glikemije <16 mmol/L
Kalijum	
I - XII sat	- 4 mmol KCl /100 ml infuzione tečnosti
XIII - XXIV sat	- 6 mmol KCl/100 ml infuzione tečnosti
Bikarbonati – 8,4 % NaHCO ₃ (ml)	- 0,3 x telesna masa (kg) x deficit baza/2

Kod dece s lakšim stepenom dehidracije (<5%) preporučeni ukupni unos tečnosti treba približno smanjiti za polovinu.⁶ U toku prvih nekoliko časova infuzije, odnosno do pada glikemije ispod 16 mmol/L primenjuje se 0,9% NaCl, a zatim se prelazi na rastvor 0,9% NaCl i 5% glikoze *ana partes*. Poželjno je da se glikemija održava u rasponu 11 - 16 mmol/L (200 - 300 mg%); u slučaju pada glikemije ispod 11 mmol/L daje se rastvor 0,9% NaCl i 10% glikoze u odnosu *ana partes*.

Koristi se isključivo insulin kratkotrajnog delovanja (kristalni, regularni) u boci s infuzijom. Insulin se može davati pomoću *infuzione pumpe* - potrebno je da se napravi rastvor koji sadrži 0,1 IJ insulina/mL 0,9% NaCl (npr. 10 IJ rastvoriti u 100 mL 0,9% NaCl), koji se daje u količini od 1 mL/ kg/sat. Davanje kalijuma započeti kada bolesnik promokri, odnosno jedan sat posle početka i.v. infuzije.

C

Ne postoje dokazi da je davanje bikarbonata neophodno, niti da je njihova primena kod dece u dijabetesnoj ketoacidozi bezbedna!

Davanje bikarbonata kod dece u DKA povezuje se s potencijalnim komplikacijama kao što je: pogoršanje acidoze CNS, hipokalemije, tkivne hipoksije i drugih komplikacija^{5,6}. Stoga davanje bikarbonata treba da se razmatra samo kod dece koja su u teškoj acidozi (pH <6.9) ili sa znacima šoka.^{5,6} V

Prelazak na supkutanu primenu insulina - Sa supkutanim injekcijama insulina počinje se posle korekcije metaboličke acidoze (pH krvi >7,30), postizanja dobre hidracije i onda kada je dete u stanju da podnosi uobičajenu ishranu, obavezno 30 minuta pre isključenja intravenske infuzije, a u dozi od 0,25 IJ/kg TM. Posle prekida infuzije treba obavezno da se nastavi s peroralnom nadoknadom kalijuma do potpune normalizacije njegovih nivoa u serumu.

Komplikacije terapije - Uz pravovremeno prepoznavanje i adekvatno lečenje, DKA kod dece samo izuzetno dovodi do smrtnog ishoda. Primenom navedenih preporuka mogu se prevenirati najčešće komplikacije kao što su hipoglikemija i hipokalemija.

B

Najčešći pojedinačni uzrok smrtnog ishoda kod dece i adolescenata s dijabetesnom ketoacidozom je edem mozga.

Najteža komplikacija i najčešći uzrok smrtnog ishoda u toku terapije DKA kod osoba mlađih od 20 godina je edem mozga. Ukupna incidenca cerebralnog edema iznosi od 0,7 do 1%.^{7,8} IV

Simptomi i znaci cerebralnog edema, koji obično nastaju u toku terapije DKA, obuhvataju glavobolju, konfuziju, uznemirenost, razdražljivost, pogoršanje stanja svesti, uske zenice, porast arterijskog krvnog pritiska, usporavanje pulsa, edem papile i poremećaj disanja. U slučaju sumnje na edem mozga treba:

- isključiti mogućnost hipoglikemije.
- dati odmah manitol 0,5 g/kg TM (2,5 ml 20% rastvora/kg TM) za 10 - 15 minuta.
- prevesti dete u odeljenje intenzivne nege.
- uraditi endotrahealnu intubaciju i primeniti mehaničku ventilaciju.
- početi restrikciju intravenskog unosa tečnosti.
- isključiti druge uzroke neurološkog poremećaja (tromboza, hemoragija ili infarkt mozga) pomoću CT glave.

3.2. Laktatna acidoza

R. Kocić

Laktatna acidoza je metabolička acidoza praćena porastom nivoa laktata više od 5 mmol/L. Mortalitet je visok i dostiže čak 30%.

Laktati predstavljaju produkt glikolize u anaerobnim uslovima, pri čemu jedan molekul glukoze može dati dva molekula laktata. Organi koji proizvode laktate su mišići, eritrociti, renalna medula i mozak. U jetri u reakciji glikoneogeneze (Korijev ciklus) mogu služiti za ponovnu sintezu glukoze, a u reakciji oksidacije mogu biti uključeni u konačnu degradaciju u trikarbonskom ciklusu. Normalna koncentracija laktata u cirkulaciji iznosi oko 0,5-1,5mmol/l, koji se skoro kompletno nalazi u disociranom stanju.^{1,2-7}

U patogenezi ovog poremećaja leži disbalans između produkcije i reutilizacije laktata. Do povećane produkcije laktata može doći: (i) u uslovima tkivne hipoksije; (ii) smanjenog klirensa (šokna stanja, acidoza ili otežana glukoneogeneza u jetri); ili njihovim kombinovanim prisustvom.

- Dva su glavna klinička entiteta laktatne acidoze:
Tip A – primarno prisutan u uslovima tkivne hipoksije, kao što je šok i srčana insuficijencija
Tip B – udružen sa nekim drugim oboljenjima, kao što je dijabetes melitus, unos lekova ili toksina, i urođene metaboličke greške. Tkivna hipoksija ovde nije obavezno prisutna, ali u terminalnim stadijumima je prisutna.
- **Klinička slika laktatne acidoze je:**
 - povraćanje,
 - Kusmaulovo disanje,
 - nespecifični abdominalni bolovi ^{2,5}



- **Laktatna acidoza u dijabetesu može biti prisutna asimptomatski.**

Ona može nastati kao posledica unosa lekova biguanida, što je i bio jedan od razloga za njihovo isključivanje (fenformina) iz terapije u SAD sedamdesetih godina. Laktatna acidoza koja je nastala tokom korišćenja fenformina je u preko 50% slučajeva bila smrtonosna. No, proizvodnja i upotreba metformina je smanjila ove posledice više nego desetostruko, jer metformin veoma retko može proizvoditi laktatnu acidozu, pa je stoga kontraindikovano samo kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom.^{3,7}

Drugi razlog nastanka laktatne acidoze u dijabetesu je prateća pojava dijabetesne ketoacidoze, pri čemu je incidencija oko 10-15%. Nastaje kao posledica poremećenog redoks statusa ćelija u ketoacidozi, praćenog porastom koncentracije jona vodonika, što doprinosi povećanoj redukciji piruvata i sledstvenom nastanku laktata. Ona se posebno eksplicira u uslovima tretmana ketoacidoze insulinom, kada dodati insulin suprimira glikoneogenezu u jetri, čime otežava metabolički utrošak laktata, a povećava utrošak glukoze u insulin-zavisnim tkivima, doprinoseći njihovoj povećanoj produkciji.⁵

B

Tretman laktatne acidoze u dijabetesu se zasniva na adekvatnoj nadoknadi bikarbonata.

Intarvenska aplikacija bikarbonata se sprovodi do normalizacije pH krvi.^{8,10} Noviji terapijski aspekti podrazumevaju upotrebu ekvimolarne količine natrijum-bikarbonata i natrijum-karbonata. Kako bi se izbegla prateća hipernatrijemija preporučuje se dijaliza. Ukoliko je terapija bigvanidima uzrok preporučuje se takođe dijaliza, kako bi se odstranio lek. Terapija natrijum-dihloro-acetatom stimuliše metaboličko iskorišćavanje laktata njihovim prevođenjem u piruvate, putem stimulacije piruvat dehidrogenaze. Arteficiona ventilacija se sprovodi sa ciljem eliminacije ugljen-dioksida.

II

Tabela 3.2.1. Uzroci nastanka laktatne acidoze

Tip A (primarno udružena sa tkivnom hipoksijom)
<ul style="list-style-type: none"> • Šok <ul style="list-style-type: none"> - kardiogeni - endotoksemijski - hipovolemijski • Srčana insuficijencija • Asfiksija • Trovanje ugljen monoksidom
Tip B
<ul style="list-style-type: none"> • Sistemske bolesti <ul style="list-style-type: none"> - dijabetes melitus - neoplazme - oboljenja jetre - konvulzije • Unos lekova i toksina <ul style="list-style-type: none"> - etanol - salicilat - metanol - fruktoza/sorbitol/ksilitol (parenteralno) • Urođene metaboličke greške <ul style="list-style-type: none"> - tip1 glikogenoze - deficit fruktozo 1,6-difosfataze • D-laktatna acidoza usled poremećene bakterijske flore

3.3. Dijabetesno neketogeno hiperosmolalno stanje

R. Kocić

Dijabetesno hiperosmolarno neketogeno stanje karakteriše: hiperglikemija (koja može ići i do 50 mmol/L), dehidracija sa prerenalnom uremijom, depresija funkcije nervnog sistema, neretko koma, a ketoza nije prisutna^{1,2} Značajna karakteristika ovog stanja je hiperglikemija bez ketonurije i acidoze.

Ovo stanje se karakteriše skoro desetostruko manjom incidencijom od ketoacidoze, ali visokim mortalitetom (oko 30% ako se javi). Pacijenti starije životne dobi su predisponiraniji.^{1,2,3}



Za razliku od dijabetesne ketoacidoze kojom nekad počinje tip 1 dijabetesa, ovo stanje se obično javlja kod prethodno nedijagnostikovanog tipa 2 dijabetesa.

Kliničku sliku karakteriše polidipsija, poliurija i poremećaj svesti, ali ne retko i fokalni neurološki ispadi, hipersenzitivnost. Renalnu insuficijenciju može potencirati rabdomioliza^{3,4,5}

Patogenetski mehanizam razvoja podrazumeva hiperosmolalnost, koja izaziva osmotsku diurezu, koja kao krajnju konsekvencu ima hipertoničnu dehidraciju. Smatra se da je abnormalnost alfa ćelija pankreasa i hiperglukagonemija bitan patogenetski mehanizam.⁷ Precipitirajući faktori za razvoj ovog stanja su: (i) infekcija; (ii) upotreba lekova (antihipertenziva i beta-blokatora, kortikosteroida, diazoksida).



U dijagnostici dijabetesnog neketogenog hiperosmolalnog stanja neophodno je detektovati promene odgovarajućih biohemijsko-laboartorijskih pokazatelja.

Biohemijsko-laboratorijski pokazatelji ovog stanja su: hiperglikemija, povećan hematokrit, uremija (prerenalnog tipa), umerena leukocitoza, povećana osmolalnost plazme.

Osmolalnost plazme se preračunava po formuli:

$$2 \times (\text{plazma Na}^+ + \text{plazma K}^+) + \text{plazma glukoza} + \text{plazma urea}$$

Koncentracija jona Na^+ u plazmi može biti smanjena, normalna ili povećana, što je relativno u odnosu na totalni gubitak vode. Bikarbonati mogu biti iznad 15mmol/L, mada renalna insuficijencija može dovesti i do laktatne acidoze.



Uspeh terapije zavisi od pravovremenog postavljanja dijagnoze, jer je smrtnost visoka najčešće zbog infekcija i tromboembolija.

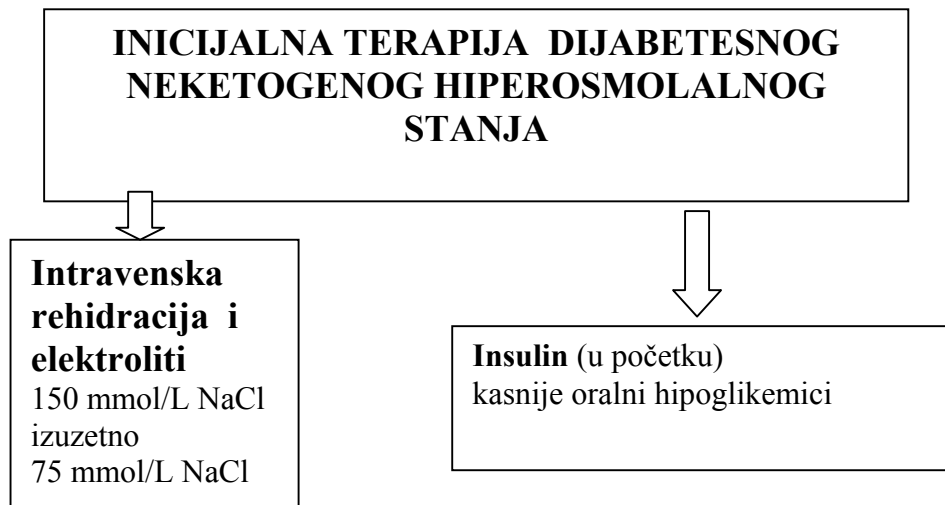


Pristup terapiji dijabetesnog neketogenog hiperosmolalnog stanja sadrži tri glavna aspekta: (a) inicijalna terapija; (b) terapija tromboembolijskih komplikacija; (c) kasniji antidijabetesni tretman.

U inicijalnoj terapiji (shema 3.3.1.) Insulin se može davati u malim dozama (4-8 IJ) zajedno sa dobrom rehidracijom. Insulin se može davati i u bolusu, a zatim nastaviti sa 0,1 IJ/kg/h (kada se postigne glikemija oko 13,9-16,7mmol/l, uključuje se i infuzija 5% glukoze. Iako je u pitanju hipertonična dehidracija, češće se stanje koriguje sa izotoničnim, 150 mmol/L NaCl, a ređe hipotoničnim, 75 mmol/L NaCl.^{2,3} Uobičajeno je da se hipotonični rastvor aplikuje tek kada se normalizuju vitalne funkcije. Terapija tromboembolijskih komplikacija nije uvek opravdana.

Prevenција se ogleda u uklanjanju precipitirajućih faktora: tiazidnih diuretika i zaslađenih napitaka.

Shema 3.3.1. Terapija dijabetičnog neketogenog hiperosmolalnog stanja



3.4. Hipoglikemija u dijabetesu

R. Kocić

Hipoglikemija predstavlja jednu od najozbiljnijih akutnih komplikacija u tipu 1 dijabetesa. Hipoglikemija je veoma česta noću i vrlo često prolazi nedijagnostikovana, ne retko razlog je iznenadne smrti pacijenata sa tipom 1 dijabetesa. Incidenca hipoglikemije u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa je oko 25-30% godišnje. Tip 2 dijabetesa je ređe praćen pojavom hipoglikemija, čak i kada su na kombinovanoj insulinskoj terapiji, ali ukoliko je prisutna može biti fatalna.^{1,2,3}

• Uzroci i predisponirajući faktori za pojavu hipoglikemije:

- (i) jatrogena: disbalans između utroška glukoze za metaboličke potrebe (propušten obrok) i njenog korišćenja (intenzivan fizički napor), relativni višak insulina (egzogenog ili endogenog) ili povećane stimulacije sekrecije (preparati sulfonilureje);
- (ii) promena farmakokinetičkih svojstava insulina: promena vrste (humani vs svinjski) i prečišćenosti preparata insulina, promena anatomskog mesta aplikacije insulina, renalna insuficijencija;
- (iii) promena insulinske senzitivnosti: nakon porođaja, hipopituitarizam i Adisonova bolest, hipotiroidizam, gubitak telesne težine ili hipokalorijska dijeta, uklanjanje insulin-kontraregulatornih efekata (prekid terapije steroidnim hormonima); drugi faktori: »honeymoon« period, sindrom malapsorpcije, gastropareza, ozbiljno oštećenje jetre, anoreksija, unos alkohola.³⁻⁹

Kontinuirani pad nivoa glikemije dovodi do:

- (i) inhibicije sekrecije insulina (pad nivoa glukoze ispod 4,6 mmol/L);
- (ii) oslobađanje adrenalina i glukagona (pad nivoa glukoze do 3,8 mmol/L);
- (iii) hipoglikemijske simptome (pad nivoa glukoze do 3 mmol/L);
- (iv) opadanje kognitivnih funkcija (pad nivoa glukoze do 2,8 mmol/L);
- (v) koma (pad nivoa glukoze do 1 mmol/L).

Prema kliničkim simptomima određuje se težina hipoglikemije:

- **stepen 1:** hipoglikemija bez simptoma, prisutna samo kao biohemijski parametar;
- **stepen 2:** hipoglikemija sa umerenom simptomatologijom - može je sanirati sam pacijent;
- **stepen 3:** ozbiljna hipoglikemija - neophodna je pomoć druge osobe;
- **stepen 4:** veoma ozbiljna hipoglikemija praćena komom i konvulzijama, nekad i smrću.

Budući da je reakcija kontraregulatornih hormona (glukagona, kateholamina, kortizola i hormona rasta) od odlučujućeg značaja u uspostavljanju normoglikemije putem razgradnje depoa glukoze - glikogena i/ili aktivacije glikoneogeneze, insuficijencija njihovog odgovora je značajan rizik pojave rekurentnih hipoglikemija.

Drugi fiziološki efekti hipoglikemije su:

- mobilizacija krvi iz perifernih delova u mozak, jetru i mišiće;
- ubrzan puls;
- tranzitorna mobilizacija leukocita;
- povećana agregacija trombocita i viskozitet krvi sa kompromitovanom mikrocirkulacijom.^{4,5}

Autonomni simptomi hipoglikemije su: tremor, znojenje, strah, muka, tahikardija, palpitacije, ubrzan puls.

Neurološki znaci hipoglikemije su: smanjena koncentracija, konfuznost, iritabilnost, sklonost ka agresiji, neobično ponašanje, otežan govor, glavobolja, teška saradnja, fokalni neurološki znaci sa tranzitornim hemiplegijama, fokalne i generalizovane konvulzije, neurološka oštećenja.

Sekvele hipoglikemije mogu biti akutne, kao što je hemiplegija, a ne retko i fatalne. Učestale hipoglikemije kod dece i mlađih osoba mogu dovesti do opadanja intelektualnog potencijala, promena ličnosti i ponašanja.

Noćna hipoglikemija često može proći asimptomatski, mada nekada može prouzrokovati i srčane aritmije, zbog gubitka kalijuma.

B

Terapija hipoglikemije treba da bude uskladjena sa stepenom izraženosti simptoma i znakova.

Terapija hipoglikemije:

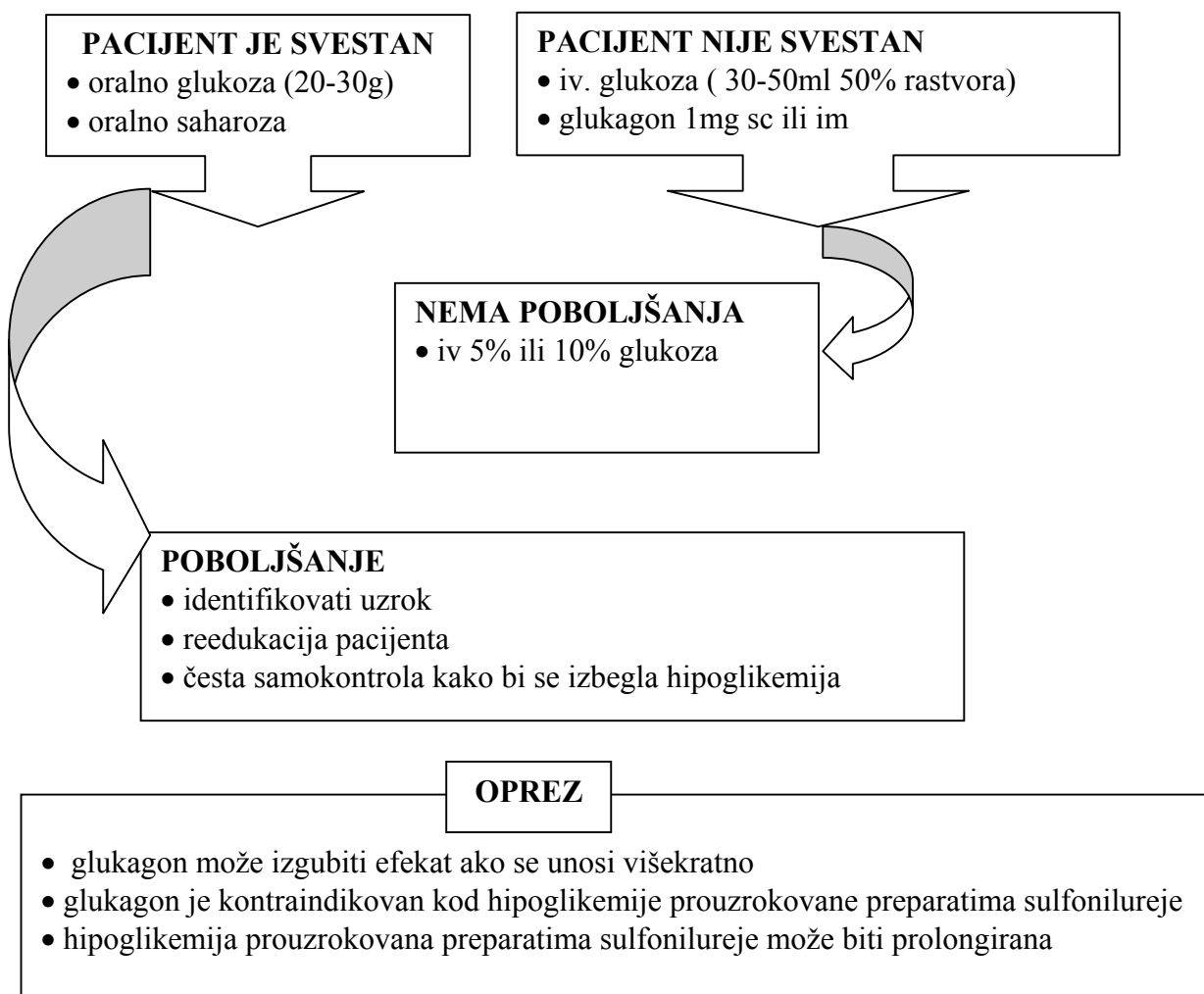
Stepen 1-2:

- 2-4 tablete dekstroze
- 2 kafene kašičice šećera (10g), meda ili džema (idealno je uzeti ga rastvorenog u vodi)
- mala bočica soka koji sadrži šećer

Stepen 3-4:

- intravenska aplikacija glukoze (25ml glukoze kao 50% rastvor ili 100 ml glukoze kao 20% rastvor) spada u najuspešniji terapijski pokušaj, jer može podići nivo glukoze od 1 mmol/L na 12,5 mmol/L u toku 5 min. Neophodan je oprez od ekstravazacije kod intravenskog davanja glukoze, jer može izazvati nekrozu.
- glukagon se može aplikovati parenteralno (1 mg = 1 jedinica), intravenski, intarmuskularno ili supkutano. Ova aplikacija je bez efekta ukoliko je pacijent duže vremena gladovao, ili unosio alkohol, jer su depoi glikogena za mobilizaciju glukoze iscrpljeni. Ukoliko 10-15 min nakon aplikacije glukagona nema efekta, preporučuje se intravenska aplikacija dekstroze. Intarmuskularno ili supkutano glukagon mogu dati i ukućani ili prijatelji, na mestu gde se pacijent našao.²⁻⁵

Shema 3.4.1. Algoritam tretmana hipoglikemije



3.4.1. Hipoglikemija kod dece i mladih osoba

D. Zdravković

B

Odlična glikemijska kontrola kod dece i mladih s tipom 1 dijabetesa može se postići i bez povećanja učestalosti težih hipoglikemijskih kriza.

Hipoglikemija je najčešća akutna komplikacija koja nastaje tokom lečenja tipa 1 dijabetesa. Ponavljane krize hipoglikemije, posebno teška produžena hipoglikemija s konvulzijama, mogu, posebno kod male dece, da prouzrokuju trajno oštećenje CNS. Postizanje normalnih ili skoro normalnih koncentracija glikoze u krvi kod dece i mladih na režimu intenzivirane insulinske terapije povezano je s porastom učestalosti hipoglikemija.¹ Ipak, adekvatna edukacija kombinovana s redovnom samokontrolom glikemije i psihosocijalnom podrškom, omogućuje postizanje dobre glikemijske kontrole i bez porasta učestalosti težih hipoglikemija.^{2,3}

II,
III

Tabela 3.4.1.1. Simptomi i znaci hipoglikemije

Aktivacija autonomnog nervnog sistema	Neuroglikopenija
Glad	Poremećaj ponašanja
Drhtanje ruku i nogu	Razdražljivost
Lupanje srca	Vrtoglavica
Uznemirenost	Glavobolja
Bledilo	Konfuzija
Znojenje	Konvulzije
	Koma

Prag na kome se javljaju znaci neuroglikopenije je obično između 2,6 i 3,5 mmol/L (glikoza u plazmi 3,1-4,0 mmol/L). **Neuroglikopenija može da nastane pre aktivacije autonomnog nervnog sistema što može da bude uzrok neprepoznavanja hipoglikemije.**⁴



Nivo šećera u krvi kod dece na terapiji insulinom treba da se održava iznad 4 mmol/L.

Procena težine hipoglikemije - Težina hipoglikemije kod dece i adolescenata procenjuje na osnovu kriterijuma iznetih u tabeli 3.4.1.2.⁵

Tabela 3.4.1.2. Klasifikacija težine hipoglikemije kod dece i adolescenata

Stepen hipoglikemije	Klinički znaci – terapijski kriterijumi
I stepen – blaga hipoglikemija	Dete je svesno i u stanju je da samo sebi pruži pomoć.
II stepen – umereno teška hipoglikemija	Dete nije u stanju da sebi pruži pomoć pri čemu oralno unet šećer uspešno koriguje hipoglikemiju.
III stepen – teška hipoglikemija	Dete je poremećene svesti ili u komi sa ili bez konvulzija, tako da je neophodno da se primeni glukagon ili glikoza intravenskim putem.



Merenje glikoze u krvi je jedini način za potvrdu hipoglikemije u slučaju da je klinička slika nepouzdana kao i za potvrdu normalizacije glikemije.

Lečenje hipoglikemije - Lečenje treba da se preduzme uvek kada šećer u krvi padne ispod 3,9 mmol/L (70 mg%) ili postoje simptomi hipoglikemije.⁵



Deca i adolescenti s dijabetesom, njihovi roditelji, učitelji i svi ostali koji se o njima staraju, treba da budu obučeni za prepoznavanje i lečenje hipoglikemije. Deca uzrasta ispod 5 - 6 godina nisu u stanju da sama sebi pruže pomoć bez obzira na stepen hipoglikemije!

Tabela 3.4.1.3. Postupak lečenja hipoglikemije kod dece i mladih s tipom 1 dijabetesa

Stepen hipoglikemije	Terapijske mere
<i>Hipoglikemija I ili II stepena</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Odmah 5-15 g saharoze ili glikoze, odnosno 100 ml zaslađenog napitka. • U slučaju da ne dođe do oporavka, posle 15 minuta ponoviti isto. • Posle povlačenja simptoma hipoglikemije ili postizanja normoglikemije, neophodno je da dete dobije obrok (hleb, mleko, voće).
<i>Hipoglikemija III stepena</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Glukagon IM ili duboko SC u dozi od: <ul style="list-style-type: none"> - 0,5 mg (0,5 mL) kod dece <12 godina - 1,0 mg (1,0 mL) kod dece >12 godina <p>U slučaju nedostatka glukagona ili nezadovoljavajućeg oporavka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glikoza 10 % IV 2 – 5 ml/kg (200-500 mg/kg) telesne mase <p>Posle oporavka neophodno je:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brižljivo praćenje stanja bolesnika i koncentracije šećera u krvi, • dodatni obrok ugljenih hidrata, ili • infuzija glikoze 10% i to 2-5 mg/kg/minut (1,2-3,0 ml/kg/sat)



Svakom detetu ili mladoj osobi s dijabetesom u svakom trenutku treba da su dostupni:

- kocke šećera, tablete glikoze ili zaslađeni napitak,
- pribor za merenje koncentracije glikoze u kapilarnoj krvi, i
- komplet za davanje injekcije glukagona.

4. HRONIČNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA - SPECIFIČNOSTI DIJAGNOSTIKE I TERAPIJE

4.1. Dijabetesna oboljenja oka

Lj. Bajović, N. Kostić

4.1.1. Dijabetesna retinopatija

Dijabetes je najčešći uzrok slepila kod radno sposobne populacije starosti od 20-65 godina.¹ Slepilo je 25 puta češće kod dijabetičara nego kod opšte populacije i njegova incidncija je 50-65 na 100.000 populacije dijabetičara godišnje u Evropi.^{2,3,4} Međutim, brižljivom negom, oštećenje vida usled dijabetesa može se sprečiti kod velikog broja pacijenata.

Faktori rizika za pojavu i progresiju dijabetesne retinopatije

Faktori rizika koji utiču na pojavu i progresiju dijabetesne retinalne bolesti su:

- Loša glikemijska kontrola^{5,6,7}
- Povišen krvni pritisak⁸
- Trajanje dijabetesa^{9,10}
- Mikroalbuminurija i proteinurija^{11,12}
- Povišeni trigliceridi¹³
- Snižen hematokrit¹³
- Trudnoća¹⁴

I,II

B

Pacijenti sa multiplim faktorima rizika imaju visok rizik za razvoj dijabetesnog retinalnog oboljenja.

Ozbiljne komplikacije proliferativne dijabetesne retinopatije su najčešći uzrok oštećenja vida kod pacijenata koji boluju od tipa 1 dijabetesa.¹⁵ Kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa uzrok slabog vida je uglavnom dijabetesna makulopatija. Ali ovi pacijenti takođe imaju i približno dvostruko veći rizik od pojave katarakte^{16,17} i ovaj rizik je povećan sa lošom glikemijskom kontrolom.¹⁸ Intenzivna glikemijska kontrola može smanjiti incidencu pojave katarakte kod tipa 2 dijabetesa.¹⁹

II

Modifikacija faktora rizika

Dobra metabolička kontrola glikemije neće sprečiti pojavu dijabetesne retinopatije, ali će značajno odložiti njen razvoj i usporiti njenu progresiju i kod tipa 1 i tipa 2 dijabetesa.^{20,6,21}

Snižanjem HbA1c za 1,5% i ako je moguće, do 7% kod oba tipa dijabetesa^{20,6} i sniženjem krvnog pritiska do 140/80 mm Hg naročito kod tipa 2 dijabetesa smanjuje se pojava i progresija dijabetesne bolesti koja ugrožava vid.⁸

I

Sa svakim sniženjem HbA1c za 1% redukuje se učestalost retinopatije za 37%, a svako sniženje sistolnog krvnog pritiska za 10 mmHg redukuje učestalost retinopatije za 13%.^{19,22} To ukazuje da je svako poboljšanje ovih parametara korisno.

II

A

Dobra glikemijska kontrola (HbA1c idealno oko 7%) i krvni pritisak (< 140/80 mmHg) treba da se održavaju da bi se sprečila pojava i progresija dijabetesnog očnog oboljenja.

Kod pacijenata kod kojih je postignuto naglo poboljšanje glikemijske kontrole može doći do kratkotrajnog inicijalnog pogoršanja retinopatije, ali dugotrajno gledano rezultati ovakve poboljšane metaboličke regulacije povoljno utiču na usporavanje retinopatije.⁶

II

B

Ako je već prisutno retinalno dijabetesno oboljenje, potrebno ga je najpre stabilizovati pre nego što se postigne rapidno kliničko poboljšanje glikemijske kontrole.

I pored brojnih studija za sada nema pouzdanih dokaza u pogledu dodatnog povoljnog dejstva ACE inhibitora kod dijabetesnog očnog oboljenja.²³

Skrining dijabetesne retinopatije

KOGA TREBA KONTROLISATI?

Skoro 39% pacijenata sa tipom 2 dijabetesa imaju već razvijenu retinopatiju u trenutku postavljanja dijagnoze šećerne bolesti, a od tog broja njih 4-8% su sa značajno ugroženim vidom.^{20,24}

I

Kod mladih pacijenata sa tipom 1 dijabetesa koji je otkriven u pre-pubertetskom uzrastu, preproliferativna retinopatija se identifikuje obično 2 meseca od početka puberteta, dok se kod pacijenata sa početkom bolesti u post-pubertetskom uzrastu ona uočava otprilike 3,5 godina nakon dijagnoze.²⁵

III

B

Sistematska godišnja kontrola dijabetesne retinalne bolesti treba da se vrši kod svih dijabetičara.

A

Pacijenti sa tipom 2 dijabetesa treba da se kontrolišu od trenutka postavljanja dijagnoze.

C

Pacijenti sa tipom 1 dijabetesa treba da se kontrolišu od 12 godine života. Ako je početak tipa 1 dijabetesa u postpubertetskom uzrastu, skrining retinopatije treba započeti 3 godine nakon postavljanja dijagnoze.

INTERVALI KONTROLA

American Academy of Ophthalmology je dala sledeće preporuke za praćenje i kontrolu pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom.²⁶

Stadijum retinopatije	Interval kontrola	
• Bez retinopatije ili minimalna neproliferativna DR	⇒ na 12 meseci	VI
• Blaga neproliferativna DR	⇒ na 9 meseci	
• Umerena neproliferativna DR	⇒ na 6 meseci	
• Ozbiljna neproliferativna DR (preproliferativna DR)	⇒ na 4 meseca	
• Proliferativna DR	⇒ na 2-3 meseca	
• Klinički značajan makularni edem (CSMO) (bez obzira na stadijum retinopatije)	⇒ na 2-4 meseca	

Metode procene retinopatije

UK Diabetes Association Retinal Screening Group predlaže da efikasan skrining sistem treba da postigne osetljivost od 80% i specifičnost od 95% sa tehničkom greškom manjom od 5%.^{27,28} Merenje vidne oštine pomaže pri interpretaciji makulopatije.²⁹

Retinalna fotografija može da postigne često osetljivost od 80% i predstavlja efikasniju metodu kontrole nego što je direktna oftalmoskopija, koja retko kada postiže osetljivost od 80% čak i kada je vrše dobro edukovani ispitivači.³⁰ Biomikroskopiranje očnog dna na dilatiranu pupilu koju primenjuju obučeni oftalmolozi može da postigne sličnu³⁰ ili veću³¹ osetljivost nego retinalno fotografisanje.

C Retinalna fotografija 7 standardnih polja očnog dna (digitalnom kamerom ili na filmu 35 mm) ili biomikroskopiranje očnog dna (obe metode treba vršiti na dilatiranu pupilu) treba da se koriste u programu sistematske kontrole dijabetesne retinopatije.

C Direktnu oftalmoskopiju na dilatiranu pupilu treba koristiti samo kao privremenu metodu.

4.1.2. Laserfotokoagulacija

Za sada, jedini terapijski postupak koji se pokazao efikasnim u lečenju dijabetesne retinopatije je laserfotokoagulacija očnog dna,^{32,33} pod uslovom da je postignuta zadovoljavajuća metabolička kontrola dijabetesa.

Blagovremena laserfotokoagulacija proliferativne retinopatije visokog rizika može da smanji rizik od gubitka vida za 70%.³⁴ Laser lečenje klinički značajnog makularnog edema (Clinically significant macular oedema-CSMO) pomaže da se smanji rizik od gubitka vida za 50%³⁵ u slučajevima fokalne ili difuzne makulopatije, ali se nije pokazalo od koristi kod ishemične makulopatije.^{33,36,37}

Laser lečenje se takođe pokazalo efikasnim kod neovaskularizacije dužice (rubeosis) koja je nastala usled mikrovaskularne bolesti.³⁸

Ne postoje klinički potvrđeni podaci za ocenu strategije da li laser tretman treba odložiti u slučajevima difuzne makulopatije sa još neoštećenom vidnom oštrinom.

A Kod svih pacijenata kod kojih postoji retinopatija koja ugrožava vid (počevši od umerene proliferativne dijabetesne retinopatije) treba da se vrši laserfotokoagulacija.

- A** Kod pacijenta sa ozbiljnom preproliferativnom ili blagom proliferativnom dijabetesnom retinopatijom treba sprovoditi strogo praćenje ili već započeti laser lečenje.
- A** Fokalna ili modifikovana grid laserfotokoagulacija treba da se primenjuje kod pacijenata sa fokalnim klinički značajnim makularnim edemom, ali ne i kod pacijenata sa ishemičnom makulopatijom.
- A** Difuzna makulopatija treba da se tretira laserom ukoliko se sumnja da bolest napreduje.

4.1.3. Vitrektomija

Rana vitrektomija u cilju dugotrajnog poboljšanja vida je od dokazane vrednosti kod pacijenata sa tipom 1 dijabetesa koji imaju perzistentno vitrealno krvavljenje. Njena vrednost kod tipa 2 dijabetesa je manje izvesna. Pacijenti sa tipom 1 ili tipom 2 dijabetesa koji imaju ozbiljnu fibrovaskularnu proliferaciju sa ili bez retinalnog odvajanja koje zahvata makulu takođe imaju bolju vidnu oštrinu nakon vitrektomije.³⁹ | I

Pokazalo se da vitrektomija kod difuznog dijabetesnog makularnog edema dovodi do rezolucije edema i poboljšanja oštrine vida.^{40,41,42} | V

- B** Pacijenti sa tipom 1 dijabetesa i perzistentnom vitrealnom hemoragijom treba da se upućuju na ranu vitrektomiju.
- B** Vitrektomija treba da se vrši u slučajevima traktionog retinalnog odvajanja koje ugrožava makulu i takođe treba da se uzme u obzir u slučajevima ozbiljne fibrovaskularne proliferacije.
- D** Vitrektomija treba da se uzme u obzir kod pacijenata sa difuznim dijabetesnim makularnim edemom.
- Pacijente sa tipom 2 dijabetesa i vitrealnom hemoragijom koja onemogućava izvođenje laserfotokoagulacije treba uputiti na vitrektomiju.

Kada je potrebna vitrektomija njeno odlaganje duže od 1 godine u vezi je sa slabim ishodom naknadnog lečenja i ozbiljnim gubitkom vida.⁴³ | I

4.1.4. Ekstrakcija katarakte kod pacijenata sa dijabetesom

Ishod postignut u pogledu vida nakon operacije katarakte kod pacijenata sa dijabetesom je u tesnoj vezi sa pre-operativnim evolutivnim stadijumom retinopatije.^{44,45} Iako je u brojnim studijama opisana progresija pre-egzistirajuće proliferativne dijabetske retinopatije i pogoršanje CSMO-a nakon ekstrakcije katarakte, ipak ne postoji pouzdan dokaz o postoperativnom porastu incidence CSMO-a.^{43,44,46} | I

- B** Ekstrakciju katarakte ne treba odlagati kod pacijenata sa dijabetesom.

C Ekstrakcija katarakte se preporučuje kada se ne može isključiti postojanje retinopatije koja ozbiljno ugrožava vid.

C Kada se planira ekstrakcija katarakte kod pacijenata sa poodmaklom retinopatijom koja nije stabilizovana pre operacije, potrebno je detaljno objasniti pacijentu rizik od post-operativnog napredovanja retinopatije i potrebu za stalnim postoperativnim praćenjem.

4.2. Dijabetesna oboljenja bubrega i urinarnog trakta

N. M. Lalić, Lj. Bajović, N. Kostić

U pacijenata sa dijabetesom, oboljenja bubrega i urinarnog trakta predstavljaju vrlo važne hronične komplikacije ove bolesti. U ovu grupu oboljenja se svrstavaju dijabetesna nefropatija, kao jedna od najtežih kasnih komplikacija dijabetesa, a takođe i akutni cistitis, akutni i hronični pijelonefritis i atonija mokraćne bešike.

4.2.1. Dijabetesna nefropatija

Dijabetesna nefropatija je vrlo značajna hronična komplikacija dijabetesa i predstavlja jedan od vodećih uzroka terminalne bubrežne insuficijencije, kao i smrtnosti u ovoj fazi bubrežnog oboljenja.¹

U osnovi, dijabetesna nefropatija je glomerulsko oboljenje koje se ispoljava u oba tipa dijabetesa i čiji razvoj prolazi pet osnovnih faza (Tabela 4.2.1.1.). Detaljnija proučavanja ovih faza su pokazala da su prve tri faze bolesti klinički nemanifestne a da se tek u četvrtoj fazi pojavljuje proteinurija kao znak manifestne nefropatije. Takođe, naredne studije su pokazale da se ovaj razvoj može pratiti u kliničkim uslovima, određivanjem urinarne ekskrecije albumina (UEA) i merenjem arterijskog pritiska, U tom smislu, posebno je značajno da su podaci velikih multicentričnih studija poslednjih godina ukazali da se, primenom metaboličke i antihipertenzivne intervencije, može uticati na usporenje progresije ili čak zaustavljanje razvoja bolesti ali samo u prve tri faze razvoja ovog oboljenja.^{2,3}

Tabela 4.2.1.1. Faze razvoja dijabetesne nefropatije

I	Faza glomerulske hiperfiltracije
II	Faza normoalbuminurije
III	Faza incipijentne nefropatije (mikroalbuminurija, UEA: 30 - 300 mg/24h)
IV	Faza manifestne proteinurije
V	Faza bubrežne insuficijencije

4.2.1.1. Dijagnoza

Dijagnoza manifestne nefropatije se postavlja na osnovu nalaza perzistentne proteinurije (> 500 mg/24h), u uslovima odsustva urinarne infekcije, prethodnog intenzivnog fizičkog napora ili drugih činilaca koji mogu privremeno povećati urinarnu ekskreciju proteina.¹

Međutim, s obzirom na značaj otkrivanja oboljenja u ranijim fazama, razvijene su mogućnosti detekcije prisustva incipijentne nefropatije i praćenja faktora rizika za razvoj oboljenja u ovoj fazi. U tom smislu je utvrđeno da je pojava mikroalbuminurije, tj. UEA 30-300 mg/24h vrlo pouzdan klinički marker progresije ka proteinuriji i bubrežnoj insuficijenciji, a faza koja se karakteriše mikroalbuminurijom definisana je kao incipijentna nefropatija.² Zbog toga je detekcija incipijentne nefropatije na osnovu mikroalbuminurije uključena kao neizostavni deo ne samo savremene dijagnostike nefropatije nego i redovnog praćenja pacijenata sa dijabetesom.⁴ Nakon utvrđivanja postojanja incipijentne nefropatije, u ovih pacijenata je neophodno posebno praćenje ne samo albuminurije, odnosno parametara bubrežne funkcije, nego i arterijskog pritiska kao značajnog faktora koji favorizuje progresiju bolesti.⁵

I, II

A

U pacijenata sa dijabetesom, detekcija nefropatije treba da se obavlja prema sledećim preporukama

Tabela 4.2.1.1.1. Detekcija dijabetesne nefropatije

Skrining dijabetesne nefropatije:

- testirati postojanje proteinurije (pomoću test traka) najmanje jednom godišnje
 - ako je proteinurija odsutna, testirati
- albuminuriju
- albumin/kreatinin odnos
- ako je albuminurija 30-300 mg/24h ili albumin/kreatinin odnos > 2.5 mg/mmol
- ponoviti merenje
- analizirati postojanje drugog uzroka
 - mikroalbuminurija: marker vaskularnih komplikacija u tipu 2 dijabetesa
 - povišen kreatinin: oboljenje renalnih arterija, diuretici u tipu 2 dijabetesa
 - ako je nalaz potvrđen pratiti progresiju oštećenja bubrega na redovnim kontrolama
 - ako je nalaz potvrđen, pratiti nalaz arterijskog pritiska na redovnim kontrolama
 - ako je nalaz potvrđen, pratiti nalaz urinarne infekcije na redovnim kontrolama

Napomena: skrining bubrežne funkcije i arterijskog pritiska su deo godišnje kontrole

4.2.1.2. Terapija

U fazi incipijentne nefropatije, kako su pokazale multicentrične studije, primena striktno kontrole arterijskog pritiska (< 130/80 mmHg) i striktno kontrole glikoregulacije (uspostavljanje ciljnih vrednosti glikemije i HbA1c u zadovoljavajućem opsegu u tipu 1 odnosno u opsegu niskog vaskularnog rizika u tipu 2 dijabetesa) može značajno smanjiti rizik za progresiju bolesti.^{6,7}

I, II

U fazi manifestne nefropatije, kontrola arterijskog pritiska srazmerna stepenu očuvane bubrežne funkcije ima najveći značaj, dok nešto manji značaj ima uspostavljanje optimalne glikoregulacije a povoljan efekat se može postići otklanjanjem poremećaja nivoa lipoproteina, anemije, infekcije, redukcijom unosa proteina, kao i ranijom primenom terapije zamene bubrega.¹ III

A U pacijenata sa dijabetesom, terapija incipijentne nefropatije treba da se obavlja prema sledećim preporukama

Tabela 4.2.1.2.1. Terapija incipijentne nefropatije

<p><i>Terapija incipijentne nefropatije</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • striktna kontrola arterijskog pritiska (< 130/80 mmHg) (ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora, diuretici Henleove petlje, antagonisti kalcijumskih kanala, blokatori alfa adrenergijskih receptora ili drugi lekovi) • striktna kontrola glikoregulacije (ciljne vrednosti: tip 1- zadovoljavajući opseg, tip 2 - opseg niskog vaskularnog rizika) (tip 1: intenzivirana insulinska terapija) (tip 2: intenzivirana terapija: oralni agensi, oralni agensi+insulin, monoterapija insulinom, intenzivirana insulinska terapija)

A U pacijenata sa dijabetesom, terapija manifestne nefropatije treba da se obavlja prema sledećim preporukama

Tabela 4.2.1.2.2. Terapija manifestne nefropatije

<p><i>Terapija manifestne nefropatije</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola arterijskog pritiska • kontrola glikoregulacije • otklanjanje poremećaja nivoa lipoproteina • otklanjanje anemije • otklanjanje infekcije • redukcija unosa proteina (< 0.8 g/kg tt) • rana primena terapije zamene bubrega

4.2.2. Druga oboljenja

U dijabetesu su prisutna sa povećanom učestalošću i druga oboljenja urinarnog trakta, naročito akutni cistitis, akutni i hronični pijelonefritis i atonija mokraćne bešike, a često se može javiti i asimptomatska bakteriurija. U slučaju progrediranja, ova oboljenja mogu često dati i papilarnu nekrozu u ovih pacijenata.

U dijagnostici i terapiji ovih oboljenja važe preporuke koje su iznesene u poglavljima o neuropatiji i o infekcijama u dijabetesu. (v. 4.4 i 4.5.)

Dijabetesna nefropatija	
Dijagnoza i terapija prema nivoima zdravstvene zaštite	
Dijagnoza	Terapija
<p>Primarni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - testiranje proteinurije - testiranje albuminurije - testiranje odnosa albumin/kreatinin - utvrđivanje incipijentne nefropatije - praćenje bubrežne funkcije u rizičnih pacijenata - praćenje arterijskog pritiska u rizičnih pacijenata - praćenje urinarne infekcije u rizičnih pacijenata - utvrđivanje incipijentne nefropatije 	<p>Primarni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>incipijenta nefropatija</i> <i>striktna kontrola arterijskog pritiska</i> nadzor <i>striktna kontrola glikoregulacije</i> nadzor
<p>Sekundarni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - utvrđivanje i praćenje faktora rizika u pacijenata sa manifestnom nefropatijom - utvrđivanje i praćenje faktora rizika u pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom (ako postoje uslovi) 	<p>Sekundarni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>incipijenta nefropatija</i> <i>striktna kontrola arterijskog pritiska</i> uvođenje, podešavanje doze <i>striktna kontrola glikoregulacije</i> uvođenje (ako postoje uslovi), podešavanje doze - <i>manifestna nefropatija</i> <i>kontrola arterijskog pritiska</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>kontrola glikoregulacije</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>otklanjanje poremećaja nivoa lipoproteina</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>otklanjanje anemije</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>otklanjanje infekcije</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>redukcija unosa proteina</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>rana primena terapije zamene bubrega</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor (ako postoje uslovi)
<p>Tercijerni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - utvrđivanje i praćenje faktora rizika u pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom 	<p>Tercijerni nivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>incipijenta nefropatija</i> <i>striktna kontrola glikoregulacije</i> uvođenje, podešavanje doze - <i>manifestna nefropatija</i> <i>rana primena terapije zamene bubrega</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor

Napomena: Na sekundarnom i tercijernom nivou primenjuju se i postupci sa nižih nivoa zdravstvene zaštite, naročito kada je to potrebno iz medicinskih razloga a takođe sprovodi se i stručni nadzor u primeni postupaka na nižim nivoima

4.3. KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA U DIJABETESU

M. Zamaklar, N.M.Lalić, N.Kostić, P.Pantelinac

Uvod

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su u obolelih od dijabetesa, bez obzira na tip dijabetesa, vrlo česte i procenjuje se da je morbiditet i mortalitet od ove grupe oboljenja 2-5 puta veći nego u nedijabetičara sličnih godina starosti. Još je Framinghamska studija pokazala naročito visoku učestalost koronarne bolesti, infarkta miokarda, naprasne smrti (1-5 puta veći), kongestivne srčane insuficijencije i periferne vaskularne bolesti (PVB) kod obolelih od dijabetesa. Zato je American Heart Association označilo dijabetes kao jedan od glavnih rizika za KVB. Interesantno je da žene sa dijabetesom imaju veći relativni rizik od smrti zbog KVB nego muškarci dijabetičari, mada je apsolutni rizik niži. Smrtnost od kardiovaskularnih komplikacija kod dijabetičara je veća u svim starosnim grupama u odnosu na nedijabetičare. Procenjuje se da je dužina života kod dijabetičara sa tipom 2 bolesti skraćena u proseku za oko 8 godina. Ovako visok morbiditet i mortalitet od KVB u dijabetičara je delom posledica samog dijabetesa ali i sinergističkog delovanja drugih faktora rizika.

Faktori rizika za kardiovaskularne komplikacije u dijabetesu

U obolelih od dijabetesa postoji sadejstvo više nezavisnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija. Neki od tih faktora se javljaju često udruženo sa dijabetesom, drugi su i sami jedna od komplikacija dijabetesa, a treći su posledica načina života i navika.

Hiperglikemija

Brojne studije, a naročito DCCT i UKPDS su jasno pokazale da sa lošom metaboličkom kontrolom raste rizik za KVB. Pokazano je da je smanjenje HbA1c za 1% udruženo sa smanjenjem smrti usled posledica dijabetesa za 21%, a za 14% se smanjuje pojava infarkta u toku 10 godina.^{2,3} II

Dislipidemije

One su veoma često prisutne u obolelih od dijabetesa, naročito u tipu 2, bilo kao primarni pridruženi poremećaj (metabolički X sindrom) ili kao posledica loše metaboličke kontrole dijabetesa. Povišen nivo ukupnog i naročito LDL holesterola su nezavisni faktori rizika KVB, a u obolelih od dijabetesa su često povišeni. Svako smanjenje LDL holesterola za 1 mmol/L redukuje rizik za KVB za 36%.⁵ II

Povišen nivo triglicerida je takodje nezavisan marker rizika za KVB, naročito u tipu 2 dijabetesa. Za sada su u toku studije koje bi trebalo da ukažu na povezanost smanjenja triglicerida i razvoj KVB u dijabetičara.

Hipertenzija

Pokazana je jasna pozitivna korelacija između visine hipertenzije i KVB, naročito uticaj sistolnog pritiska. Smanjenje sistolnog pritiska za svakih 10mmHg udruženo je sa redukcijom rizika od smrti usled KVB za 15% u toku 10 godina.³ | II

Pušenje

Pušenje nije samo dodatni nego je i nezavisan faktor rizika za KVB, posebno kod dijabetičara. Nije poznato koliki procenat dijabetičara puši, ali je pokazano, čak i u različitim sredinama, da je među dijabetičarima veći procenat pušača nego među nedijabetičarima. | II

Drugi potencijalni faktori rizika za KVB

Brojne studije su ukazale da je gojaznost nezavisan faktor rizika, a ona je dosta često udružena sa tipom 2 dijabetesa. Posebno je jasna asocijacija između abdominalnog (muškog) tipa gojaznosti sa odnosom obima struk/kuk većim od 1, sa dijabetesom, hipertenzijom, povišenim vrednostima triglicerida a sniženim vrednostima HDL holesterola u okviru metaboličkog X sindroma. U ovih dijabetičara postoji visok rizik za razvoj ishemijske bolesti srca (IBS). | II

Mikroalbuminurija kao marker incipijente nefropatije se pokazala kao nezavisan faktor rizika za KVB. Osobe koje imaju mikroalbuminuriju imaju dvostruko veći rizik za razvoj KVB. Međutim, nema jasnih dokaza da smanjenje mikroalbuminurije smanjuje morbiditet i mortalitet od KVB.

4.3.1. Ishemijska bolest srca (IBS)

M. Zamaklar

Osnovne karakteristike IBS u dijabetesu su da se javlja u nešto mlađim godinama nego kod nedijabetičara, što se dosta često ubrzano pogoršava, a promene na krvnim sudovima su difuzne i često vrlo rasprostranjene. Klinički dosta često izostaju klasični anginozni bolovi zbog vegetativne neuropatije. Zato se ovaj tip bolesti naziva "nema angina pectoris". To ne znači da je blaža, već je često teža. Kao ekvivalenti anginoznih bolova kod dijabetičara se javljaju gušenje ili malaksalost i preznjavanje. Kako kod dijabetičara često postoji i autonomna vegetativna neuropatija kardiovaskularnog sistema, rizik za nastanak brojnih komplikacija je veliki. | II

Dijagnoza IBS

Dijagnoza IBS u obolelih od dijabetesa se postavlja na isti način kao i kod nedijabetičara, i po istim kriterijumima, a na osnovu subjektivnih smetnji i tipičnih promena na ST segmentu na standardnom EKG zapisu. Obzirom na osobenosti kliničke slike IBS kod dijabetičara, potrebno je kontrolisati EKG čak i kada bolesnik nema uobičajene tegobe i to bar jednom godišnje. Ukoliko se na EKG zapisu ne utvrde tipične promene za IBS a bolesnik ima pozitivne i druge faktore rizika i/ili pomenute nespecifične simptome potrebno je konsultovati i kardiologa da bi se uradio test opterećenja.

Obe vrste pregleda se sprovode na **primarnom** nivou zdravstvene zaštite. Standardni test opterećenja i pored visoke specifičnosti ima senzitivnost da otkrije samo 50 - 60 % slučajeva IBS.

A **Dijagnoza IBS se kod dijabetičara postavlja na osnovu specifičnih tegoba ili ekvivalentnih tegoba i specifičnog nalaza na standardnom EKG pregledu. U nejasnim slučajevima potrebno je uraditi standardni test opterećenja.**

U slučajevima kada se EKG pregledom i standardnim testom opterećenja dijagnoza ne može postaviti, a bolesnik ima tegobe, potrebno je da se uputi u ustanovu sekundarnog ili tercijernog nivoa, gde se može uraditi stres ehokardiografija, a po potrebi i koronarografija.

Poznato je da se kod znatnog broja obolelih od tipa 2 dijabetesa često i pre postavljanja dijagnoze može utvrditi postojanje kardiovaskularnih komplikacija. Zato je neophodno izvršiti što ranije identifikovanje osoba sa rizikom za razvoj IBS. Skrining za IBS se vrši na nivou **primarne** zdravstvene zaštite.³

A **Skrining za rano otkrivanje IBS se sprovodi kod dijabetičara ali i u osoba koje imaju IGT ili IFG. Najmanje jednom godišnje ispituje se da li bolesnik ima još neki faktor rizika, snima se EKG a po potrebi izvodi se i test opterećenja.**

Skrining IBS se sprovodi ne samo kod bolesnika sa manifestnim dijabetesom nego i kod bolesnika sa oštećenom glikoregulacijom (IGT i IFG).

Primarna prevencija IBS

Primarna prevencija IBS obuhvata utvrđivanje i korigovanje svih faktora rizika za razvoj KVB. Primenjuje se kod svih dijabetičara, bez obzira na tip bolesti, ali i kod osoba sa IGT i IFG. Neke od ovih mera se mogu primenjivati kod svih dijabetičara, dok se druge primenjuju samo kod bolesnika koji imaju određene faktore rizika.¹

Promena stila života

Promena stila života je neophodna skoro kod svih dijabetičara a odnosi se tip ishrane, fizičku aktivnost i održavanje telesne težine u poželjnim granicama. Ako je bolesnik gojazan ishranom se unosi manje kalorija radi regulacije težine, ali se ne savetuje naglo smanjenje težine. Savetuje se da glavni sastojci ishrane budu zeljasto povrće koje sadrži složene ugljene hidrate, dijetetska vlakna i vitamine kao i posna mesa, morska riba i mlečni proizvodi sa minimalnim sadržajem masti. Mastima se može uneti do 24% od ukupnog energetskeg unosa. Predlaže se da odnos između monozasićenih, polinezasićenih masnih kiselina i zasićenih masnih kiselina bude 1:1:1. Unos holesterola ispod 300 mg na dan. Unos soli ispod 3 grama kod svih koji imaju i hipertenziju.¹

Fizička aktivnost malim delom omogućava potrošnju glikoze bez dejstva insulina, ali zato povećava osetljivost prema insulinu i popravlja fibrinolitičko stanje krvi. Fizička aktivnost mora biti stalna, ali prilagodjena opštem stanju zdravlja dijabetičara i njegovoj terapiji. Fizička aktivnost se postepeno uvodi kod osoba koje su vodile pretežno neaktivan život.¹

Prestanak pušenja je neophodan, jer je pušenje samo po sebi faktor rizika za IBS, ali i za perifernu vaskularnu bolest (PVB).¹ Alkohol nema direktne efekte na aterogenezu, ali posredno preko efekata na metabolizam glikoze i masti i sam utiče na aterogenezu.

Kontrola glikemija

Dobra kontrola glikemija je sigurno ključni terapijski cilj kako bi se sprečio nastanak kasnih komplikacija. To su pokazale studije praćenja DCCT za tip 1 dijabetesa i UKPDS za tip 2 dijabetesa. Regulacija bolesti je dobra ako je HbA1c \leq 7%, glikemija našte i pre obroka \leq 7 mmol/L, a postprandijalno \leq 8-9 mmol/L. Također je važno da je nivo lipida normalizovan.^{2,3}

Premda se kardiovaskularne komplikacije javljaju u oba tipa dijabetesa, obzirom da najveći broj bolesnika ima tip 2 dijabetesa i da su to ljudi u starosnoj dobi kada se i kod nedijabetičara javlja IBS veoma je važno da glikemija bude dobro regulisana. Regulacija bolesti zahteva često promenu leka, primenu kombinacije više oralnih preparata ali i kombinaciju oralnih preparata i insulina. Prema rezultatima UKPDS, bolesnici lečeni metforminom su imali za 32% manje dijabetesne komplikacije, a smrtnost za 36%.^{3,4}

A Metformin se preporučuje kao lek izbora u lečenju gojaznih tip 2 dijabetičara

U tipu 1 dijabetesa insulinska terapija je neophodna ne samo za regulaciju glikemija nego pre svega da bi bolesnik preživeo. Izbor insulinskog režima određuju glikemije u profilu. U oko 70% bolesnika konvencionalna terapija sa dve dnevne doze insulina (kombinacija brzodelujućih i srednje dugo delujućih insulina) omogućava relativno stabilnu i dobru regulaciju bolesti. Primena intenzivirane insulinske terapije (četiri ili više dnevnih doza insulina ili primena kontinuiranog potkožnog davanja insulina pomoću pumpe) indikovana je u slučajevima kada se sa dve doze ne postiže dobra regulacija bolesti (HbA1c \leq 7%) u dužem vremenskom periodu a pre svega u tzv. nestabilnom dijabetesu.

Oprez je potreban ako bolesnik ne prepoznaje hipoglikemije, ako nema mogućnosti da sprovodi samokontrolu ili ako ima pridružene bolesti i/ili komplikacije koje povećavaju rizik od hipoglikemija. Intenziviran insulinski tretman u tipu 1 dijabetesa je prema DCCT studiji jasno pokazao da dobra kontrola glikemija smanjuje broj bolesnika sa mikrovaskularnim ali ne i kardiovaskularne događaje (infarkt, cerebralni insult). Ovo se može za sada objasniti time što su u ovoj studiji bili uključeni mladi dijabetičari, čiji dijabetes nije duže trajao. Kako je kod ovako lečenih bolesnika i ukupni i LDL holesterol bio niži nego kod onih koji su bili na konvencionalnom režimu, najverovatnije da će tokom daljeg praćenja moći da se registruje i manji broj kardiovaskularnih događaja.²

A Primena intenzivirane insulinske terapije se preporučuje samo ako konvencionalni insulinski režim nije omogućio u dužem periodu zadovoljavajuću glikoregulaciju.

Kontrola lipida u krvi

Povišen nivo lipida u krvi predstavlja sam po sebi rizik za IBS. Kod obolelih od dijabetesa lipidi su vrlo često povišeni, posebno ako bolest nije dobro regulisana. Povišen nivo lipida u dijabetičara ima sinergističko, nepoželjno dejstvo kao rizik za IBS. Zato kod dijabetičara moraju da se održavaju striktno u poželjnom opsegu. Lečenje medikamentima se sprovodi ako te vrednosti nisu postignute a glikoregulacija zadovoljava, ili ako su vrednosti vrlo visoke, bez obzira da li je glikoregulacija dobra. Kada se regulacija dijabetesa stabilizuje vrši se revizija terapije prema visini lipida.⁵ II

Prema preporukama za prevenciju koronarne bolesti iz 1998 godine koje su predložile European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension kao i EASD, kod dijabetičara je potrebno da se lipidi održavaju u vrlo strogim granicama koje su dole navedene. VI

A	<p>Kod obolelih od dijabetesa u cilju prevencije IBS i drugih vaskularnih bolesti lipidi bi trebalo da budu u sledećim granicama:</p> <p>ukupni holesterol $\leq 5.0\text{mmol/L}$</p> <p>LDL holesterol $\leq 3.0\text{ mmol/L}$</p> <p>HDL holesterol (muškaraci) $\geq 1.3\text{mmol/L}$, (žene) $\geq 1.5\text{mmol/L}$</p> <p>trigliceridi $\leq 1.6\text{ mmol/L}$</p>
----------	--

Ako sa regulisanjem dijabetesa i dijetom ovi kriterijumi nisu zadovoljeni predlaže se odmah primena medikamenata, posebno ako je procenjen rizik za infarkt miokarda u narednih 10 godina $\geq 30\%$.

U svim slučajevima povišenog ukupnog i/ili LDL holesterola, predlaže se primena leka iz grupe statina. Pokazano je da primena ove terapije ima bolje efekte kod dijabetičara nego kod nedijabetičara i to kako u smanjenju smrtnosti zbog kardiovaskularnih bolesti, tako i u smanjenju nastanka novih kardiovaskularnih događaja, kao i potrebe za postupcima koji dovode do revaskularizacije. Ako su povišeni trigliceridi u krvi predlaže se primena derivata fibrata. I, II

B	<p>Primena terapije za regulisanje nivoa lipida se predlaže u cilju primarne prevencije IBS ako lipidi nisu u propisanim granicama i ako je procenjeni rizik za koronarni događaj $\geq 30\%$</p>
----------	---

Kontrola krvnog pritiska

Nema nikakve sumnje da dobra i stabilna kontrola krvnog pritiska ima značaja u prevenciji IBS kako kod dijabetičara tako i nedijabetičara. Ako bolesnik ima dijabetes onda kontrola tenzije mora biti striktna. HOT studija (Hypertension Optimal Treatment) je pokazala da je pojava IBS i drugih vaskularnih komplikacija u obolelih od dijabetesa bila za 50% redukovana ako je dijastolni pritisak bio ispod 80 mmHg. I

UKPDS je pokazala da je pojava IBS najmanja u grupi bolesnika sa sistolnim pritiskom manjim od 120 mmHg. Ovako strogi cilj se dosta teško postiže i kod bolesnika sa relativno dobro kontrolisanim pritiskom.³ I

Način lečenja hipertenzije i kriterijumi dobre regulacije se razmatraju u odeljku o hipertenziji.

Primena aspirina

Aspirin je već veoma dugo deo terapije u bolesnika koji su imali postavljenu dijagnosu IBS ili su preležali infarkt. Međutim, još nije sasvim razjašnjen efekat ove terapije u primarnoj prevenciji IBS. HOT studija je jasno pokazala da mala doza aspirina redukuje rizik za KVB kod dijabetičara sa dobro kontrolisanim pritiskom. Proceniti rizik od krvarenja.

B Aspirin u dozi od 75mg se predlaže u prevenciji IBS kod dijabetičara sa dobro kontrolisanim pritiskom ako je procenjeni rizik za koronarni događaj $\geq 20\%$ u narednih 10 godina.

Lečenje IBS kod bolesnika sa dijabetesom

Infarkt miokarda je dosta čest uzrok smrti kod dijabetičara. U principu, lečenje već dijagnostikovane IBS ili infarkta je kao i kod nedijabetičara. Fatalni ishod infarkta kod dijabetičara je dva puta češći nego kod nedijabetičara. Delimično se ovo može objasniti da infarkt često protiče kao "nem" pa je vreme od početka infarkta do dolaska u bolnicu duže, što utiče na ishod bolesti jer se kasni sa terapijom. Sa druge strane, autonomna vegetativna neuropatija kardiovaskularnog sistema takodje ima neželjene efekte na ishod. Na ishod mogu uticati i neki terapijski postupci o čemu bi trebalo voditi računa.

Upotreba insulina

Prospektivne studije sa praćenjem dijabetičara posle preležanog infarkta su pokazale da je preživljavanje bolje u prvoj godini ako su bolesnici bili na režimu intenzivirane insulinske terapije. Pokazano je da primena infuzije insulin + glikoza + kalijum u prvih 24h infarkta, kao i intenzivirana insulinska terapija u sledeća 3 meseca pokazuje redukciju mortaliteta za 11%.^{1,2} II

B Kod pacijenata sa akutnim infarktomiokarda se predlaže primena intenzivirane insulinske terapije tokom akutne faze i u prvih 3-6 meseci.

Primena trombolitičke terapije

Pokazano je da trombolitička terapija u toku i posle akutnog infarkta u obolelih od dijabetesa smanjuje mortalitet za 42%, bez povećavanja rizika od krvarenja ili šloga.¹ Indikacije i kontraindikacije za primenu ove terapije su iste kao kod nedijabetičara. I

A Pacijentima sa dijabetesom se može dati trombolitička terapija u toku posle akutnog infarkta.

Primarna koronarna angioplastika

Ispitivanja su pokazala da se ova metoda može primeniti i kod dijabetičara sa istim uspehom kao i kod ne dijabetičara i može biti čak efikasnija nego trombolitička terapija.¹ II

Primena beta blokatora

Dijabetes nije kontraindikacija za primenu beta blokatora, ako za to postoji indikacija, a posebno jer je pokazano da mogu da smanje smrtnost posle infarkta miokarda.

A

Beta blokatori se mogu primenjivati kod dijabetičara sa infarktom miokarda.

Antitrombotna terapija (antiagregaciona)

Pokazano je da antiagregaciona terapija kod bolesnika sa dijabetesom tokom 3-12 meseci smanjuje za 31% rizik za reinfarkt, za 42% rizik za šlog i za 13% smanjuje kardiovaskularni mortalitet.^{1,2} | II

A

Aspirin u dozi od 75 mg se predlaže kao rutinska kontinuirana i dugotrajna terapija kod bolesnika sa preležanim infarktom miokarda i IBS.

Primena ACE inhibitora

Meta analiza na velikom broju bolesnika je pokazala da primena ACE inhibitora unutar 36h lečenja akutnog infarkta kao i nastavak ove terapije najmanje još 4 nedelje redukuje mortalitet od infarkta i to naročito u ranoj fazi bolesti. Takodje se pokazalo da je ova terapija dala dobre rezultate u bolesnika kod kojih se tokom infarkta razvila akutna insuficijencija srca ili smanjenje ejskzione frakcije leve komore.¹ | I

HOPE studija je pokazala na vrlo velikom broju pacijenata lečenih ramiprilom smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta za 37%, infarkta za 22%, a šloga za 33%.

B

ACE inhibitori se predlažu kao terapija u dijabetičara koji imaju jedno ili više navedenih stanja:

- **akutni infarkt ili stanje posle akutnog infarkta miokarda sa ili bez disfunkcije leve komore;**
- **popuštanje srca zbog sistolne disfunkcije leve komore;**
- **pušači stariji od 55 godina sa holesterolom većim od 5.2 mmol/L, HDL holesterolom manjim od 0,9 mmol/L, sa mikroalbuminurijom ili hipertenzijom.**

Kod bolesnika sa stenozom na a. renalis se ne daju ACE inhibitori.

Koronarna revaskularizacija

Dijabetičari imaju veći rizik za razvoj komplikacija u toku procesa revaskularizacije. Mortalitet je povećan i kod bolesnika kod kojih se izvodi koronarni bypass i ako se radi angioplastika. Razlozi su brojni i udruženi. Indikacije za ove mere su iste kao i kod nedijabetičara. Operacije se izvode samo u vrhunski opremljenim ustanovama sa iskusnim ekipama. Najbolji rezultati operacije koronarnog bypass-a se postižu korišćenjem a.mamarije. | I, IV

B

Kod dijabetičara sa višesudovnom koronarnom bolešću prednost se daje primeni koronarnog bypass-a u odnosu na perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (PTCA)

Kod bolesnika se tokom angioplastike mogu postaviti stentovi, a primenjuje se i terapija antagonistima receptora za trombocitni glikoprotein IIb-IIIa.

4.3.2. Cerebrovaskularna bolest

M. Zamaklar

Cerebrovaskularne komplikacije u obolelih od dijabetesa predstavljaju vrlo ozbiljno stanje koje može biti fatalno. Patološka osnova ovih komplikacija su promene na krvnim sudovima koje ishranjuju mozak. Zato se cerebrovaskularne komplikacije u dijabetesu smatraju makrovaskularnim komplikacijama.

Na osnovu epidemioloških studija, zaključeno je da je učešće cerebrovaskularnih insulta (CVI) u ukupnom morbiditetu i mortalitetu kod obolelih od dijabetesa veće nego u nedijabetesnoj populaciji, ali da je daleko manje nego IBS ili periferna vaskularna bolest.¹

Na osnovu analize etiologije CVI kod ljudi kod kojih je došlo do smrti, prema različitim studijama, dijabetičari su činili od 7 - 25%. Smrtni ishod kod osoba koje su doživele šlog je bio za 30% veći među dijabetičarima u odnosu na nedijabetičare. U drugim studijama je nadjeno da je smrtnost kod dijabetičara koji dožive CVI 2-7 puta češća nego među nedijabetičarima. Ovako velike razlike najverovatnije potiču od razlika u starosti dijabetičara, kao i od razlika u postojanju drugih komplikacija.¹

CVI se češće se javlja u obolelih od tipa 2 dijabetesa. Kod obolelih od tipa 1 dijabetesa CVI je nešto češći u žena, ali ta razlika nije statistički značajna. Prema Framinghamskoj studiji, tokom 20 godina praćenja dijabetičara starosti 45-75 godina, relativni rizik za CVI je bio za muškarce 2,7 a za žene 3,8. Ovaj rizik se povećava sa starošću bolesnika, dužinom trajanja dijabetesa i naročito ako bolesnik ima hipertenziju.²

Klinička slika cerebrovaskularnih komplikacija je raznovrsna:¹

- povremeni problemi sa protokom krvi kroz karotidne ili vertebralne krvne sudove koji se manifestuju vrtoglavicama, omaglicama, smetnjama sa održavanjem ravnoteže do gubitka svesti;
- tranzitorne krize svesti (kasnije tranzitorni ishemijski ataci);
- infarkti mozga;
- intrakranijalno krvavljenje, različitih lokalizacija.

Svaki od pomenutih oblika cerebrovaskularnih promena ima različite kliničke oblike u zavisnosti koja je zona pogodjena. Ove bolesti su predmet ispitivanja i lečenja neurologa i neurohirurga.

Faktori rizika za razvoj cerebrovaskularne bolesti

Faktori rizika za nastanak cerebrovaskularne bolesti u obolih od dijabetesa su identični sa faktorima rizika i za IBS, gde su detaljnije pomenuti. Svi faktori rizika za razvoj makrovaskularnih pa i cerebrovaskularnih komplikacija sinergistički deluju, tako da prisustvo više faktora rizika bitno pogoršava tok bolesti i povećava rizik od fatalnog ishoda. Ovde posebno ističemo hipertenziju, naročito nestabilnog oblika.^{3,4}

Kod svih dijabetičara se vrši bar jednom godišnje procena postojanja faktora rizika za CVI i odmah preduzima lečenje po istim principima kao što je to navedeno u odeljku gde se govori o IBS.

Dijagnoza cerebrovaskularnih promena

Dijagnoza promena u cerebrovaskularnoj funkciji se postavlja na osnovu stepenastog ispitivanja. Ako dijabetičar navodi bilo koje smetnje koje bi ukazivale na mogući poremećaj u krvotoku mozga, ili ako ima neke druge makrovaskularne komplikacije, neophodno je da se uradi.^{1,2}

Na primarnom nivou:

Ispitivanje faktora rizika za makrovaskularne komplikacije
Palpacija pulseva karotidnih arterija
Doppler pregled karotidnih arterija
Neurološki pregled

Na sekundarnom nivou:

Transkranijalni doppler
Angiografsko ispitivanje
CT mozga radi detekcije infarkta
EEG radi registrovanja fokalnih žarišta iritacije

Dijagnoza akutno nastalog CVI se vrši na osnovu neurološkog pregleda, lumbalne punkcije, CT i MR pregleda mozga kako bi se registrovali infarkti, ishemijske zone i krvarenja.

Terapija cerebrovaskularne bolesti

Najvažnija terapija je prevencija razvoja cerebrovaskularnih komplikacija. To znači primena svih mera kojima se koriguju faktori koji dovode do vaskularnih lezija: neregulisana glikemija, visoki lipidi, neregulisana tenzija i dr. Terapija zavisi od vrste i težine dijagnostikovanih promena kao i od opšteg stanja bolesnika.^{3,4,5}

A

Prevenција CVI u obolelih od dijabetesa je korekcija svih faktora rizika za razvoj makrovaskularnih komplikacija.

Na primarnom nivou zdravstvene zaštite sprovodi se prevencija korekcijom faktora rizika:

- regulacija glikemije
- korekcija lipida i stabilizacija plaka (statini)
- regulacija tenzije (ACE inhibitori)
- 75 mg aspirina
- reološka terapija (pentoksifilin)

B

Terapija promena u cerebrovaskularnom protoku u obolelih od dijabetesa je primena mera koje stabilizuju plak i smanjuju rizik od njegove rupture.

Primena vazodilatatora nema veći značaj, a može naprotiv i da pogorša stanje ukoliko je bolesnik normotenzivan ili hipotenzivan.

Primena pentoksifilina teorijski ima smisla ali prospektivni rezultati nisu potvrđeni.

Ako primenjena terapija ne dovodi do popravljavanja subjektivnih smetnji ili ako se registruju promene na karotidnim arterijama sa stenozama koje redukuju protok za 70% od normale, neophodno je uputiti bolesnika u specijalizovane ustanove sekundarnog ili tercijernog nivoa gde se može uraditi angiografija i proceniti da li je moguće operativno lečenje.

A Ako je protok kroz karotidne arterije na pojedinim lokalizovanim mestima smanjen za 60 - 70% a ne postoje kontraindikacije, bolesnika uputi na operativno lečenje.

Posle operacije neophodna je primena antikoagulantne terapije, praćenje i korigovanje svih faktora koji imaju značaj za razvoj aterogeneze.

4.3.3. Periferna vaskularna bolest (PVB)

M.Zamaklar

Uvod

Dijabetes je najvažniji netraumatski uzrok amputacija skoro u svim zemljama. Preko 50% svih netraumatskih amputacija izvršeno je u dijabetičara. U osnovi ove bolesti najčešće se zapravo radi o promenama na krvnim sudovima donjih ekstremiteta. One su najmanje pet puta češće kod dijabetičara u odnosu na nedijabetičare. Promene se dešavaju na arterijskim krvnim sudovima, ali su takodje prisutne i promene u mikrocirkulaciji. One se najčešće ispoljavaju na stopalu, ali se dešavaju i na krvnim sudovima potkolenice i natkolenice. Promene mogu da postoje na jednoj ili više arterija, a dosta često su i difuzno rasporedjene. U osnovi PVB je posledica formiranja ateromatoznih plakova.¹

Najčešće zahvaćene arterije u dijabetičara su:

1. okluzija a. dorsalis pedis (oslabljen puls se palpira na dorzumu stopala)
2. okluzija a.tibialis (normalan je puls a.femoralis i a.popliteae, ali su oslabljeni pulsevi iza unutrašnjeg maleolusa skočnog zgloba stopala)
3. okluzija a.peronealis (oslabljen puls se palpira iza spoljnog maleolusa skočnog zgloba stopala)
4. okluzija superficijalne femoralne arterije (normalan puls a.femoralis a oslabljen a.poplitealis i na distalnim krvnim sudovima.)
5. okluzija a.iliacae (oslabljeni pulsevi na a. femoralis, a. popliteae i na distalnim krvnim sudovima)¹

U zavisnosti od toga koji su krvni sudovi zahvaćeni, kao i od rasprostranjenosti promena i stepena stenoze, klinička slika može biti različita. One se prezentuju kao suprapoplitalne promene, infrapoplitalne ili kao dijabetesno stopalo.¹

Kod dijabetičara se istovremeno sa vaskularnim dešavaju promene i na perifernim nervima (senzornim i motornim), ali i na nervima koji regulišu vazodilataciju i vazokonstrikciju. Zbog ovakve udruženosti promena, lepeza kliničkog ispoljavanja periferne vaskularne bolesti u dijabetičara je veoma raznovrsna. Ona može da se ispoljava od umerenih tegoba tokom napora do gangrena. Gangrene su 20-50 puta češće u dijabetičara u odnosu na nedijabetičare.¹ II

Promene na većim krvnim sudovima dovode do bolova u toku hoda, a prestaju posle 1-2 minuta od prekida hoda (claudicatio intermitens, osećaj hladnoće, grčevi). Ako sa ovim promenama postoje i promene u mikrocirkulaciji na nogama se zapažaju promene u izgledu kože i njenim adneksima kao i atrofija mišića. Zbog oštećene cirkulacije, izmenjene gradje kože, gubitka normalnog senzibiliteta lako dolazi do povredjivanja, infekcija a potom i do razvoja nekroze-gangrene. Poseban značaj ima klinički entitet označen kao **dijabetesno stopalo** zbog značajne učestalosti i dosta čestih amputacija kao posledica svih promena.

Faktori rizika za perifernu vaskularnu bolest

Faktori rizika za razvoj PVB su identični sa onima koji su značajni za razvoj drugih vaskularnih komplikacija. Ovo je razmatrano u odeljku o IBS i cerebrovaskularnim komplikacijama. Osim toga, ako neko ima IBS ili cerebrovaskularnu bolest postoji veliki rizik i za razvoj PVB. Od dodatnih faktora koji su od značaja, bitna je neuropatija, samopovredjivanje i pušenje. Dužina trajanja dijabetesa veća od 10 godina, muški pol, veća telesna masa, pušenje i loša glikoregulacija su vrlo važni faktori rizika za razvoj PVO. Za svakih 2% povećanja HbA1c povećava se rizik za pojavu ulceracija za 1,6 puta a za pojavu amputacija za 1,5 puta.² II

A **Uklanjanje faktora rizika za PVB može da prevenira pojavu ulceracija, teških infekcija, gangrena i amputacija. Zato se provera faktora rizika vrši najmanje jednom godišnje i stalna edukacija bolesnika je neophodna.**

Rana dijagnoza PVB omogućava da se pravovremeno primene terapijske mere koje će sprečiti pojavu gangrena. Zato deo standardne obrade i praćenja dijabetičara mora biti provera pulseva na svim dostupnim arterijama.

A **Skrining za PVB se vrši na nivou primarne zdravstvene zaštite tako što se najmanje 2-3 puta godišnje palpaju pulsevi svih dostupnih arterija.**

Dijagnoza PVB

Ako bolesnik ima tegobe tipa claudicatio intermittens, osećaj hladnoće, bledilo kože ako se noga elevira pod uglom od 45 stepeni u trajanju od 15 sec, ako postoje promene u izgledu kože, sporije zarastanje rana i ponavljana pojava ulceracija, dijagnoza PVB je verovatna i potrebno je izvršiti proveru mesta okluzije palpacijom pulseva i Doppler pregledom.¹

A

Dijagnoza PVB se postavlja na primarnom nivou zdravstvene zaštite palpacijom pulsa i doppler pregledom.

Radi tačne evaluacije mesta okluzije i daljeg lečenja bolesnik sa PVB se upućuje u ustanove sekundarnog ili tercijernog nivoa gde se vrši arteriografija i eventualno operativno lečenje.

Terapija PVB

Najbolja terapija PVB je prevencija. Kada su već ispoljene jasne okluzije na krvnim sudovima sve terapijske mere imaju ograničene efekte i često samo olakšavaju subjektivne smetnje dok se na progresiju bolesti bitno ne utiče.

B

Prevencija PVB je primena svih mera koje smanjuju postojanje svih faktora rizika i u osnovi je ista kao i za IBS

Terapija PVB zavisi od stepena nastalih promena i može biti konzervativna i hirurška.

Konzervativno lečenje PVB je efikasno samo u ranim fazama bolesti, dok u kasnim fazama bolesti jedino hirurška rekonstrukcija može imati efekte. Teorijski, primena vazodilatatora i pentoksifilina koji utiče na elastičnost eritrocita ima smisla. Međutim uz subjektivno popravljane smetnji i kratkotrajnog popravljanja protoka kroz ugrožene zone cirkulacije, uglavnom preko kolateralnog protoka, prospektivno praćenje nije pokazalo trajnije efekte. Vazodilatatori mogu pogoršati stanje ako su okluzije vrlo izražene, visoke, a bolesnik ima normotenziju ili hipotenziju.^{2,3}

Primena prostaciklinskih infuzija mora biti veoma obazriva u strogo kontrolisanim uslovima praćenja i samo kod bolesnika koji nemaju kontraindikacije. Efikasnost ove terapije može imati privremene efekte, ali nema studija koje potvrđuju trajne ili dugotrajne efekte.

B

Konzervativna, medikamentozna terapija je relativno efikasna samo u početnim stadijumima bolesti, a hirurška rekonstrukcija cirkulacije je moguća samo ako su okluzije jasno lokalizovane i to samo na nekoliko mesta.

4.3.4. Dijabetesno stopalo

M. Zamaklar

Zbog velike učestalosti ovih promena i njihovog značaja u ukupnom morbiditetu, invaliditetu i mortalitetu kod dijabetičara ova bolest se posebno izdvaja.

Dijabetesno stopalo je posledica neuro-ishemijskih promena koje se povremeno komplikuju još dodatnom infekcijom. Pojava ulceracija na stopalu, zatim nastanak gangrene i posledične amputacije su značajni uzroci morbiditeta i invalidnosti u obolelih od dijabetesa. Ove komplikacije predstavljaju veliki medicinski, socijalni i ekonomski problem i značajno umanjuju kvalitet života obolelog. Dijabetesno stopalo se klinički manifestuje u vidu: ulceracije (sa infekcijom ili bez nje), tipičnog deformiteta stopala (sve do Charcotove artropatije), pojave hroničnog otoka, ishemičnih promena, pa sve do nastanka nekroze i gangrene.¹

A **Rano otkrivanje osoba sa rizikom za razvoj dijabetesnog stopala je uslov za adekvatno lečenje i smanjenje rizika od amputacija.**

Faktori rizika za razvoj dijabetesnog stopala su brojni: trajanje dijabetesa preko 10 godina, muški pol, hronično loša glikoregulacija, prisustvo kardiovaskularnih, očnih i bubrežnih komplikacija svojstvenih dijabetesu, pušenje, loša edukacija za negu stopala, nošenje neadekvatne obuće i dr.²

B **Prisustvo više faktora rizika za razvoj dijabetesnog stopala povećava verovatnoću da će se javiti kliničke promene.**

Promene na stopalu koje predstavljaju povećan rizik od amputacije:^{1,2}

- periferna neuropatija s gubitkom protektivnog senzibiliteta
- promena nastala zbog izloženosti pritisku (crvenilo, kalus, krvavljenje ispod kalusa, ragade i druge lezije kože)
- koštani deformiteti stopala (istaknute glavice metatarzalnih kostiju, prstiju, pes cavus, pes planus)
- periferna vaskularna bolest (oslabljeni ili odsutni pedalni pulsevi)
- prethodno postojanje ulceracije ili amputacije (prsta ili drugog stopala)
- patološke promene na noktima (trofičke promene, urastao nokat)

U praksi su najčešći uzroci nastanka ulceracije prisutna neuropatija (sa smanjenim zaštitnim senzibilitetom) uz prisustvo deformiteta i trauma stopala koja uglavnom nastaje zbog nošenja neodgovarajuće obuće.

Dijabetesno stopalo se shematski može podeliti u dva tipa:

- 1) **neuropatsko stopalo** u kojem dominira neuropatija, a gde je cirkulacija još zadovoljavajuća i
- 2) **neuroishemično stopalo** u kojem je pored neuropatije prisutna još i nedovoljna cirkulacija sa nepalpabilnim pedalnim pulsevima. Čisto ishemično stopalo, bez prateće neuropatije se u dijabetesnih bolesnika viđa veoma retko, a tretman je isti kao i za neuroishemično stopalo. U praksi se najčešće viđa mešani oblik, tj. neuroishemično stopalo.²

Tabela 4.3.4.1. Osnovne karakteristike neuropatskog i neuroishemičnog stopala

<u>Neuropatsko stopalo</u>	<u>Neuroishemično stopalo</u>
<i>Karakteristike</i>	<i>Karakteristike</i>
Toplo	Hladno
Palpabilni pulsevi	Nepalpabilni pulsevi
Ružičasta koža	Bledilo pri elevaciji, a crvenilo stopala kada noga visi
Vene dorzuma stopala mogu biti proširene	<i>Komplikacije</i>
<i>Komplikacije</i>	Klaudikacije
Zadebljanja (žuljevi), neosetljivost i suvoća kože	Ulkus (može biti bolan)
Bezbolni ulkus	Gangrena distalnih delova prstiju
Gangrena (često na mestu pritiska)	Bol u mirovanju
Charcotova artropatija	
Neuropatski edemi	

Infekcija dodatno komplikuje situaciju u oba tipa stopala, gde ulceracija (ili druga lezija) predstavlja ulazna vrata za polimikrobnu infekciju koja se širi i razara tkivo stopala, pa i kosti. Ova destrukcija tkiva je glavni uzrok velikih amputacija u neuropatskom stopalu.

Dijagnoza dijabetesnog stopala

Dijagnoza dijabetesnog stopala se postavlja na osnovu anamnestičkih podataka i čitavog niza pregleda na osnovu kojih je moguće proceniti tip i težinu nastalih promena.

A **Dijagnoza dijabetesnog stopala se postavlja na primarnom nivou zdravstvene zaštite a na osnovu subjektivnih tegoba bolesnika i standardnog pregleda stopala.**

U proceni dijabetesnog stopala uzimaju se u obzir vaskularni i neurološki status, prisustvo infekcije, deformiteti i mehanički pritisak na pojedine delove stopala. Zbrinjavanje dijabetesnog stopala je multidisciplinarno. Jednom ustanovljena bilo kakva promena na stopalu zahteva da se prati, a broj kontrola je određen vrstom i težinom promene.^{1,2}

A **Skrining za otkrivanje osoba sa rizikom da razviju dijabetesno stopalo vrši se na primarnom nivou zdravstvene zaštite obaveznim pregledom najmanje jednom godišnje.**

Pregled stopala

Svi dijabetesni bolesnici treba jednom godišnje da se podvrgnu pregledu stopala kako bi se blagovremeno otkrili oni sa povišenim rizikom, a ukoliko su već u toj kategoriji, onda ovi pregledi treba da se obavljaju češće. Pregledi se obavljaju na tri nivoa:^{3,4}

1. lekar opšte medicine*
2. dijabetolog i
3. specijalista za dijabetesno stopalo, vaskularni hirurg, ortoped i eventualno neurolog**.

* U sredinama gde se zdravstveno zbrinjavanje obolelih od dijabetesa obavlja u antidijabetesnim dispanzerima i službama (gde rade specijalisti drugog i eventualno trećeg nivoa) lekar opšte medicine ima zadatak da "pokriva" period između dva pregleda u specijalizovanim ustanovama, odnosno ako se u međuvremenu pojavi neka promena na stopalu da je uoči i bolesnika prosledi u nadležnu ustanovu.

** Modifikovano prema uslovima i postojećim specijalnostima u našoj zemlji. U drugim zemljama postoje i specijalisti drugih profila (npr. podiatrist i hiropodist).

Svaki od ovih specijalista obavlja preglede i otkriva promene iz svog domena i predlaže odgovarajuću terapiju. Specijalista za dijabetesno stopalo obavlja sofisticiranije metode pregleda i terapijske procedure i koordinator je ovog stručnog tima. Patološki nalaz, nađen od strane

lekara opšte medicine, automatski podrazumeva slanje bolesnika specijalistima na drugom i trećem nivou.

Anamneza treba da informiše o osnovnim podacima u odnosu na šećernu bolest i da otkrije prisustvo karakterističnih neurovaskularnih simptoma. Inspekcija stopala otkriva anatomske anomalije i deformitete stopala, poremećenu statiku i opterećenje sa patološkim pritiscima na pojedine delove stopala, promene na tim mestima (zadebljanja kože, žuljeve, ulceracije i druge lezije), promenu boje kože, suvoću kože, prisustvo fisura, ragada i edema.^{1,2}

Procena vaskularnog statusa

Osnovni pregled podrazumeva palpaciju pedalnih pulseva (a. dorsalis pedis i a. tibialis posterior). Odsustvo pulseva ukazuje na verovatnu perifernu vaskularnu bolest i zahteva dalje ispitivanje. Važno je kakva je boja i temperatura kože stopala. Nalaz člankovno/brahijalnog indeksa manjeg od 1 ukazuje na poremećaj cirkulacije u nogama. Međutim, u dijabetesnih bolesnika ovi indeksi nisu uvek pouzdani te ih treba uzeti sa izvesnom rezervom. Slično je i sa nalazima oscilometrije i oscilografije na ekstremitetima.

Doppler ultrasonografski pregled i merenje pritiska na nožnom palcu, odnosno fotolaser Doppler pletizmografiju na nožnim palčevima, uz procenu cirkulacije u palcu, pa sve do merenja transkutanog kiseoničnog pritiska na dorzumu stopala, zahteva i odgovarajuću opremu. Pacijenti koji su kandidati za vaskularne hirurške intervencije podvrgavaju se angiografskim pregledima.^{1,2}

Procena neurološkog statusa

Skrining za prisustvo neuropatije može da se izvede korišćenjem:

- 1) kliničkog neuropatskog skora;
- 2) Semmes-Weinsteinovog (10 gramskog) monofilamenta za procenu somatosenzornog praga;
- 3) ispitivanjem praga osetljivosti za vibracioni senzibilitet (zvučnom viljuškom).

Svi ovi metodi pojedinačno ili kombinovano pokazali su se korisnim u selektovanju onih bolesnika koji imaju povećan rizik od nastanka ulceracije na stopalu. Detaljniji podaci o ovome su izneti u poglavlju o neuropatiji. Suva koža (zbog odsustva znojenja) sklona nastanku fisura i ragada, može da ukazuje na prisustvo autonomne neuropatije. Specijalizovani elektromio-neurografske pregledi su u domenu neurologa sa ciljem ispitivanja funkcije perifernih nerava.^{1,2}

Preventivne mere

Distalna simetrična polineuropatija je važan prediktor pojave ulceracija, gangrene i amputacija. Prevencija i odlaganje pojave ove neuropatije odnosi se u prvom redu na postizanje i održavanje što bolje regulacije dijabetesa i na prestanak pušenja. Ovo su ujedno preventivne mere i za angiopatiju koja u etiopatogenezi dijabetesnog stopala ima takođe veliku ulogu.^{3,4}

Edukacija pacijenta - bolesniku treba skrenuti pažnju na smanjen zaštitni senzibilitet (na termičke, mehaničke i hemijske agense), na potrebu svakodnevne inspekcije stopala, odgovarajuću higijensku negu stopala uključujući kožu i nokte i nošenje odgovarajuće obuće.

Tretman osoba s rizikom je složen i važan. Neophodno je da bolesnici sa neuropatijom nose odgovarajuću obuću (sportske patike s ulošcima ili ortopedsku obuću načinjenu prema njihovom stopalu). Uz to, treba češće pregledati i pipati unutrašnjost obuće. U onih koji već imaju promene na mestima izloženim pritisku (npr. eritem, kalus, ulceraciju) neophodno je nošenje obuće koja rasterećuje ta mesta, odnosno obuća koja raspoređuje pritisak na druge površine. Žulj treba otkloniti skalpelom (ne hemijskim putem). Ovu operaciju treba da načini specijalista za dijabetesno stopalo koji ima iskustvo u tome. Ukoliko su prisutni već koštani deformiteti nose se odgovarajuće cipele pravljene po meri po principu "odlivka". U bolesnika s tegobama u vidu klaudikacija potrebna je procena vaskularnog statusa i odgovarajuća terapija sa te strane, po potrebi i vaskularno-hirurška. Suva koža i tinea pedis zahtevaju odgovarajuću terapiju da se prevenira nastanak ozbiljnijih promena.

U bolesnika s dijabetesnim stopalom je češće prisutna i periferna obliterišuća vaskularna bolest, kako proksimalna (aorto-ilijačna i femoralna) tako i distalna (potkolenično-stopalna) s potrebom sprovođenja preventivno terapijskih mera uz otklanjanje faktora rizika za ovu bolest i gde je indikovano, rekonstrukcionih hirurških zahvata na arterijama, što smanjuje broj amputacija.

Specijalni operativni zahvati sa smanjivanjem pritiska na prednjem i srednjem delu stopala mogu pomoći u bolesnika s dijabetesom koji imaju neishemičke recidivišuće, refrakterne neuropatske ulceracije na mestima izloženim pritisku, naročito ukoliko postoje i odgovarajući deformiteti stopala.^{3,4}

A **Prevenција razvoja dijabetesnog stopala se vrši kod svih dijabetičara a posebno u osoba sa povećanim rizikom za razvoj ove bolesti primenom svih mera edukacije oko nege stopala, zaštite stopala od povredjivanja, ranog i pravilnog lečenja svih ozleda i lečenjem PVB.**

Lečenje dijabetesnog stopala¹⁻⁴

Lečenje dijabetesnog stopala je složen i mukotrpan posao koji se delom može obaviti na primarnom nivou zdravstvene zaštite, najbolje u specijalizovanim ambulantomama za dijabetesno stopalo pri savetovalištimama za dijabetes, a delom na odeljenjima za vaskularnu hirurgiju. Lečenje obuhvata čitav niz mera i postupaka. Jednom nastala bilo koja od napred navedenih promena na stopalu povećava rizik da se slične ili teže promene ponavljaju kod istog bolesnika, zato on mora biti registrovan i podvrgnut daljim redovnim merama kontrole i praćenja.

A **Lečenje dijabetesnog stopala je timsko i zahteva konsultacije dijabetologa, vaskularnog i ortopedskog hirurga i neurologa, a može se vršiti najvećim delom na primarnom nivou u specijalizovanim ambulantomama.**

Adekvatna terapeutska obuća koja ima zadatak da rastereti ugroženo područje uz raspoređivanje pritiska ravnomerno na ostale delove stopala je prvi korak u lečenju dijabetesnog stopala.

Injiciranje tečnog silikona u potkožno tkivo, na onim mestima gde su koštane prominencije i povećan pritisak (npr. glavice metatarzalnih kostiju ili gde su već formirani kalusi) ima zadatak da smanji pritisak na tkivo i spreči pojavu ulceracije. Ispitivanja su još u toku.

Lečenje ulceracija podrazumeva redovan (oštar) debridman rane uz njeno čišćenje i prekrivanje rane uz adekvatnu zaštitu i lečenje od infekcije. Za infekciju se primenjuju antibiotici širokog spektra prema bio- i antibiogramu i kliničkom odgovoru na ovaj tretman.

Faktori rasta i kožni graftovi, od ekvivalenata humane kože dobijenih tkivnim inženjeringom, pokazali su nesumnjivu korist u lečenju ulceracija uz napomenu da je ova terapija skupa i ne primenjuje se široko u svakodnevnoj praksi. Ona se obavezno kombinuje sa adekvatnim rasterećenjem i debridmanom.

Opsežniji hirurški zahvati primenjuju se u slučaju proširene infekcije, odnosno gangrene i podrazumevaju incizije, drenaže (uz energičnu antibiotsku terapiju), manje amputacione zahvate (prst), ali i veće amputacije dela stopala, potkolenice. Takođe, u slučaju izražene periferne okluzivne arterijske bolesti indikovani su hirurški revaskularizacioni zahvati kao što su arterijski bypass i angioplastika.

Konzervativno lečenje neuropatske osteoartropatije (Charcotove artropatije) podrazumeva rasterećenje stopala, nošenje odgovarajuće obuće formirane prema obliku stopala ("kalup-odlivak"), radioterapija i farmakoterapija (bisfosfonati). U obzir dolazi, naravno i hirurški tretman (uklanjanje delova razorenih kostiju).

4.3.5. Hipertenzija

M. Zamaklar

Hipertenzija je dosta česta u oba najčešća tipa dijabetesa i značajno utiče na nastanak i progresiju drugih komplikacija dijabetesa. Ranije studije koje su hipertenziju definisale kao tenziju veću od 160/90-95 mm Hg (Framinghamska studija, UKPDS i dr) su pokazale da se ona javlja kod muškaraca u oko 32%, a kod žena u 45%, sa značajnim etničkim razlikama. Sada se procenjuje da čak 60-70% bolesnika ima hipertenziju.^{1,2} I, II

Ona se u dijabetesu može ispoljiti kao izolovana sistolna hipertenzija, kao izolovana dijastolna hipertenzija i kao hipertenzija sa povišenim i sistolnim i dijastolnim pritiskom. Brojni etiološki faktori su od značaja za nastanak hipertenzije ali mogu uticati i na njeno ispoljavanje, tok i lečenje.

Ovo je od značaja jer je nekada za regulisanje tenzije neophodno istovremeno lečenje i etioloških i doprinosećih faktora.

Prema preporukama WHO i International Society of Hypertension iz 1999 godine kao hipertenzija se klasifikuje stanje kada je sistolna tenzija 140 mmHg ili više, a dijastolna 90 mmHg ili više. I, II

Prema preporukama USA Joint National Committee, British Hypertension Society ove vrednosti su kod dijabetičara smanjene, pa se dijagnoza hipertenzije postavlja ako je sistolna tenzija veća od 130 mmHg a dijastolna od 80 mmHg. Tenzija se meri posle 5 minuta odmora u uspravnom i sedećem položaju.

Dijagnoza hipertenzije

Dijagnoza hipertenzije se postavlja ako u tri razdvojena merenja bolesnik ima tenziju iznad granica koje su određene. Merenje se obavlja posle odmora, i u sedećem i u stojećem stavu. Kod nekih bolesnika se dijagnoza postavlja tek posle primene neinvazivnog ambulatornog monitoringa krvnog pritiska. To se primenjuje kada postoje neuobičajene varijacije krvnog pritiska, za dijagnozu hipertenzije belog mantila (bolesnik ima hipertenziju samo kad vidi lekara) ili kada postoje znaci i simptomi koji ukazuju da verovatno postoji hipertenzija ali se ona nije registrovala standardnim metodama. Tenzija se kod normotenzivnih dijabetičara meri bar 2-3 puta godišnje i to u sedenju i kada stoji. Ako se utvrdi hipertenzija ona se kontroliše češće, prema rezultatima terapije a poželjno jednom mesečno.¹

A

Dijagnoza hipertenzije se postavlja na primarnom nivou zdravstvene zaštite ako se na tri razdvojena merenja nadju vrednosti iznad 130/80 mmHg.

Skrining za hipertenziju

Skrining za rano otkrivanje hipertenzije u dijabetičara i osoba sa IGT i IFG se sprovodi tako što se na svakom kontrolnom pregledu kontroliše tenzija a najmanje jednom godišnje.¹

Klinička ispitivanja kod dijabetičara sa hipertenzijom

Na tok lečenja hipertenzije u obolelih od dijabetesa može bitno da utiče čitav niz faktora uključujući druge bolesti i dijabetesne komplikacije. Kada se postavi dijagnoza hipertenzije, kod svih dijabetičara se moraju izvršiti dodatna klinička ispitivanja radi procene udruženosti hipertenzije sa drugim bolestima ili stanjima koja mogu uticati na tok i komplikacije.¹ II

- Proveravaju se podaci o tipu dijabetesa, dužini trajanja dijabetesa
- Proverava se da li u porodici ima hipertoničara i bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima
- Ocenjuje se glikoregulacija i da li je terapija dijabetesa dobra
- Procenjuje se funkcija bubrega (mikroalbuminurija, proteinurija, kreatinin u krvi i urinu, Na i K)
- Procenjuje se da li postoje drugi faktori rizika za hipertenziju i kardiovaskularne bolesti (lipidi)
- Procenjuje se stanje kardiovaskularnog sistema (EKG, a po potrebi i Rtg srca)
- Procenjuje se da li ima drugih komplikacija dijabetesa (pregled očnog dna, neurološka obrada)
- Na osnovu dobijenih nalaza procenjuje se da li je potrebna dodatna kompleksnija obrada

B

Klinička obrada bolesnika sa dijabetesom kod koga je postavljena dijagnoza hipertenzije je neophodna.

Lečenje hipertenzije u obolelih od dijabetesa¹⁻⁴

Generalno, terapija je kao i kod nedijabetičara nefarmakološka i farmakološka. Ipak postoje neke specifičnosti u terapiji. Od nemedikamentih mera najvažnije je da se koriguje telesna težina adekvatnom dijetom i da se smanji unos soli ispod 3g na dan.

Kod izbora medikamenata voditi računa o prednostima i nedostacima samog leka, o njegovim efektima na glikoregulaciju, metabolizam lipida i funkciju organa koji su često pogodjeni dijabetesnim komplikacijama (bubreg, srce, oko).

B

Terapija hipertenzije u obolelog od dijabetesa mora biti planirana na osnovu visine tenzije ali i na osnovu postojanja komplikacija dijabetesa.

Primena antihipertenziva u dijabetičara se sprovodi ne samo kada postoji ozbiljna hipertenzija ili ako se ne reguliše primenom nefarmakoloških mera, već i ako uz nju postoji kardiovaskularni rizik veći od 15% za IBS u narednih 10 godina, druge makrovaskularne komplikacije, popuštanje leve komore, dijabetesna retinopatija, početna ili manifestna nefropatija i trudnoća. I, II

A

Arterijski pritisak u obolelih od dijabetesa treba kontrolisati najmanje jednom mesečno i održavati ga ispod 130/80 mmHg.

Kod svih bolesnika sa hipertenzijom je važno da se meri tenzija i u stojećem stavu radi utvrđivanja postojanja ortostatske hipotenzije, jer to utiče na izbor antihipertenziva i može značiti postojanje vegetativne neuropatije.

ACE inhibitori

Na osnovu brojnih studija (HOPE, MICRO HOPE, SAVE, SOLVD, UKPDS, ABCD) je pokazano da primena lekova iz ove grupe ima veoma povoljne efekte na regulaciju tenzije, prevenciju i usporavanje razvoja IBS, usporavanje razvoja i drugih dijabetesnih komplikacija, pre svega nefropatije i retinopatije, kao i da imaju povoljne efekte na insulinsku senzitivnost pa time i na glikoregulaciju.

Ramipril čak smanjuje i rizik za razvoj tipa 2 dijabetesa, a kaptopril pored popravljavanja insulinske rezistencije smanjuje nivo LDL a povećava blago HDL holesterol. Lekovi iz ove grupe se mogu kombinovati sa drugim lekovima kao što su diuretici ili blokatori kalcijumovih kanala. I, II

A

Primena ACE inhibitora u obolelih od dijabetesa je lek izbora u lečenju hipertenzije, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Ova grupa lekova ima protektivne efekte na razvoj dijabetesnih komplikacija.

Primena blokatora angiotenzinskih receptora nema veće prednosti i daje se samo kada bolesnik loše podnosi ACE inhibitore.

Blokatori kalcijumovih kanala

Primena blokatora kalcijumovih kanala se pokazala efikasna u regulaciji tenzije, a neutralni su prema efektima na metabolizam glikoze i lipida. Postoje studije koje ukazuju da ova grupa lekova smanjuje kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kod starijih bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i sa sistolnom hipertenzijom. Ovi lekovi se mogu primenjivati kao monoterapija ili u kombinacijama sa drugim antihipertenzivima. II

A

Primena blokatora kalcijumovih kanala u lečenju hipertenzije kod dijabetičara je efikasna i ne pogoršava regulaciju dijabetesa.

Alfa adrenergički blokatori

Alfa adrenergički blokatori su potentni lekovi u lečenju hipertenzije. Oni blago popravljaju insulinsku rezistenciju, a imaju i povoljne efekte i na lipidni profil. Primena alfa adrenergičkih blokatora i simpatičkih inhibitora može dovesti do ortostatske hipotenzije, posebno kod dijabetičara sa autonomnom neuropatijom⁴. II

C Alfa blokatori se mogu koristiti u lečenju hipertenzije u dijabetičara, ali obavezno proveriti da li dovode do ortostatske hipertenzije.

Beta adrenergički blokatori

Primena neselektivnih beta adrenergičkih blokatora nije prva linija terapije hipertenzije u dijabetesu jer su oni prilično potentni u maskiranju simptoma hipoglikemije. Primena selektivnih beta blokatora nema ove neželjene efekte. Oni mogu pogoršati insulinsku rezistenciju i imaju nepoželjne efekte na lipidni profil. Kod dijabetičara sa IBS, kao i kod onih koji su preležali infarkt imaju povoljan efekat na preživljavanje^{1,2}. II

B Beta blokatori se koriste u lečenju hipertenzije, posebno kod dijabetičara koji su preležali infarkt ili imaju nestabilnu anginu pectoris. Oprez kod bolesnika sa vegetativnom neuropatijom i ako ne prepoznaju hipoglikemiju, tada koristiti selektivne beta blokatore.

Tiazidni diuretici

Tiazidni diuretici se kod nedijabetičara široko primenjuju u lečenju hipertenzije. Kod dijabetičara međjutim, mogu da pogoršaju insulinsku rezistenciju, imaju negativni efekat na lipidni profil i lako uvećavaju rizik za razvoj tipa 2 dijabetesa². I,
II

D Tiazidni diuretici se ne preporučuju kao standardna terapija hipertenzije u bolesnika sa tipom 2 dijabetesa ili sa IGT i IFG.

4.4. DIJABETESNE NEUROPATIJE

P. Pantelinac, N.Kostić

4.4. 1. Polineuropatija

Periferna neuropatija je česta komplikacija tipa 1 i tipa 2 dijabetesa, čak i do 50% starijih od 60 godina ima ovu komplikaciju dijabetesa. Prisutni su skoro svi tipovi kliničkih i elektrofizioloških poremećaja: mononeuropatija koja uključuje i kranijalne nerve; multipla mononeuropatija; proksimalna akutna radikulopatija; distalna simetrična senzorna polineuropatija.^{1,2}

Patogeneza je multifaktorijalna ali su glavni patofiziološki mehanizmi metabolička disregulacija i ishemija.^{2,3} Neke studije pokazuju da su suptilni neurološki poremećaji prisutni i pre manifestnog dijabetesa.⁴

A) Dijagnoza

Anamnestički podaci: bolovi, parestezije, hiperestezije do anestezije, mišićna slabost. Tegobe su naročito izražene u miru, noću.

Klinički: klasični neurološki pregled, smanjenje vibracionog senzibiliteta, Ahilovog refleksa, ispitivanje osećaja bola i temperature i elektromiografija, odnosno elektrofiziološka ispitivanja nervne funkcije.^{4,5} | I

B) Terapija

A Uprkos brojnih kliničkih ispitivanja nema efikasne terapije periferne neuropatije, kao što je dobra metabolička kontrola

Sistemsku terapiju čine analgetici, capsaicin, triciklični antidepresivi, amitriptilin i desipramin i antikonvulzivi kao što je karbamazepin u visokim dozama.^{5,6} | I

Gabapentin se pokazao opravdanim kao i prethodna grupa, ali sa više neželjenih efekata.⁶ | II

Treba pomenuti preparate vitamina B; alfa liponsku kiselinu; tioktenu kiselinu i vazoaktivne medikamente (pentoksifilin). Terapija inhibitorima aldozoreduktaze i inhibitorima krajnjih produkata glikozilacije nisu se u praksi pokazali dovoljno efikasnim.

4.4.2. Autonomna neuropatija

Dijabetesna autonomna neuropatija može uzrokovati brojne poremećaje organa i sistema: kardiovaskularnog, gastrointestinalnog, urogenitalnog i dr.⁷

Klinički se ispoljava kao neprepoznata hipoglikemija, gastroenteropatija, erektilna disfunkcija, anhidroza i hiperhidroza, a kada je kardiovaskularni sistem u pitanju češća je pojava iznenadne smrti, asimptomatska ishemija sa povećanim mortalitetom i dr.

A) Dijagnoza

Pored karakterističnih simptoma koriste se testovi ispitivanja kardiovaskularnih refleksa (Ewing-Clarke). Oni uključuju varijaciju srčane frekvence,⁸ pri dubokom disanju, ustajanju, pri Valsalva manevru i dr, prisutni su u kasnijoj fazi autonomne neuropatije. Za gastroparezu koriste se radiološka i radioizotopska ispitivanja, odgovor pankreatičnog polipeptida na test obrok i dr. | II

B) Terapija**A****Dobra kontrola glikemije može usporiti i čak prekinuti razvoj autonomne neuropatije.**

Farmakološka i nefarmakološka terapija je uglavnom simptomatska. U lečenju erektilne disfunkcije koriste se sildenafil ukoliko nije kontraindikovano, intrakavernozalno/intrauretralno alprostadil, savet psihologa; za gastroparezu: cisaprid, domperidon, klometol; za dijabetesnu nokturalnu dijareju: loperamid, eritromicin, tetraciklin, difenoksilat; za pojačano lučenje pljuvačke: antiholinergijska sredstva oralno⁸.

Na primarnom nivou sprovodi se skrining program u cilju ranog otkrivanja dijabetesne neuropatije (anamnestički podaci i upućivanje neurologu) i nastavak kućnog lečenja započete terapije na sekundarnom ili tercijarnom nivou.

Na sekundarnom nivou neurološki pregled i započinjanje terapije, a na tercijarnom nivou mogu se vršiti složena dijagnostička ispitivanja i primena najsavremenijih oblika lečenja neuropatije.

4.5. Druga hronična oboljenja povezana sa dijabetesom*P. Pantelinac, Lj. Bajović***4.5.1. Infekcije**

Dijabetes može povećavati opštu sklonost ka infekcijama jer hiperglikemija umanjuje aktivnost fagocitnih ćelija i imunološki odgovor organizma. S druge strane, infekcije mogu uzorkovati hiperglikemiju i provocirati nastanak dijabetesne ketoacidoze.

Bolesnicima lečenim insulinom često treba povećati dozu dok traje infekcija, a neke od bolesnika na oralnim hipoglikemicima treba tranzitorno prevesti na insulinsku terapiju.¹

4.5.1.1. Urinarne infekcije

Spadaju među najčešće infekcije, posebno u žena. Predisponirajući faktori su starost, dugo trajanje dijabetesa i udružena autonomna neuropatija s poremećenim pražnjenjem mokraćne bešike.

Cistitis

Cistitis može biti asimptomatski ili simptomatski, a postoji sklonost ka recidivima. Ascendentna infekcija sa pijelonefritisom u ovoj populaciji je ozbiljnija nego u nedijabetesnoj populaciji jer može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Redak oblik je emfizematozni cistitis (vidi se i na nativnom Rtg snimku).¹

Dijagnoza. Uz karakteristične dizurične simptome u mokraći se nalazi pozitivan citološki i bakteriološki nalaz.¹

A

Lečenje započeti odmah po dijagnostikovanju, bez obzira da li su simptomi prisutni ili ne (asimptomatska bakteriurija), da bi se sprečilo pogoršanje glikoregulacije i ascendiranje infekcije. Nekomplikovan cistitis može da se leči oralnom primenom antibiotika uz ponavljane preglede urinokulture i antibiograma. Lečenje je duže nego u nedijabetesnih osoba i treba ga sprovoditi sve dok se ne dobije potvrda da je infekcija eradikirana. Recidivisuće infekcije pobuđuju sumnju na postojanje urolitijaze, anatomske anomalije ili distendiranu "neuropatsku" bešiku. U ovim slučajevima treba načiniti ultrasonografski pregled bubrega i mokraćne bešike (pre i posle mokrenja uz merenje rezidualnog urina).

Pijelonefritis

Dijagnoza. Klinički se obično ispoljava klasičnom slikom (bolovima u bubrežnim ložama, dizuričnim smetnjama, povišenom temperaturom), a često može biti prisutna i pogoršana glikoregulacija. Uz to su prisutni znaci zapaljenja: patološki urinarni nalaz, ubrzana SE, neutrofilija. Najčešći uzročnik zapaljenja je *Escherichia coli* i druge gram-negativne bakterije. Signifikantna bakteriurija postoji kada je broj klica iznad 100.000/ml. Retka, ali vrlo ozbiljna situacija je kad nastane infekcija anaerobnim mikroorganizmima, tj. emfizematozni pijelonefritis što je vidljivo na nativnom Rtg snimku, US i CT snimku.¹

A

Lečenje. Pijelonefritis treba lečiti parenteralnom primenom antibiotika prema antibiogramu iz urinokulture ili hemokulture. Za početak, do dobijanja bakteriološkog nalaza, terapija se može započeti trećom generacijom cefalosporina, ili ciprofloksacinom parenteralno, desetak dana, potom peroralno u istom trajanju, a zatim dalje nastaviti prema nalazima urinokulture i antibiograma do eradikacije infekcije. Emfizematozni pijelonefritis može zahtevati primenu nefrektomije.

Papilarna nekroza

Retka, ali opasna komplikacija pijelonefritisa, koja dovodi do razaranja renalne papile i moguće akutne bubrežne insuficijencije. Dijagnoza se postavlja US ili CT pregledom. Konvencionalnu i.v. urografiju ne primenjavati jer i.v. dato kontrastno sredstvo može pogoršati bubrežnu funkciju.¹

A

Terapija je energična, parenteralna antibiotska uz praćenje bubrežne funkcije.

Perinefritički apsces

Teška komplikacija pijelonefritisa, koja se češće javlja u dijabetesnoj nego u drugoj populaciji. Dijagnoza se postavlja pomoću UZ i CT pregleda.¹

A

Promptna, parenteralna i energična antibiotska terapija, a po potrebi i hirurška drenaža, obično dovode do izlečenja.

4.5.1.2. Gljivične mukokutane infekcije

Posebno je česta pojava *kandidijaze* perineuma i vulvovaginitis, naročito u fazi loše glikoregulacije. I

Dijagnoza se postavlja na osnovu karakterističnih simptoma (svrab i vaginalna sekrecija) uz pregled vaginalnog sekreta i nalaz kandidijaze.² I

A Lečenje podrazumeva primenu lokalnih fungicidnih sredstava (nistatin, mikonazol) čije efekat će biti bolji ako se postigne dobra glikoregulacija. U slučaju neuspeha može se dati peroralna terapija (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol).

Orofaringealna, ezofagealna i intestinalna kandidijaza kao i tinea pedis leče se lokalnim, a po potrebi i sistemskim fungicidnim sredstvima.

4.5.1.3. Infekcije respiratornog trakta

Bakterijska pneumonija

Češće se javlja u dijabetičara i može dovesti do ketoacidoze. Uz uobičajene mikroorganizme (*Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*) kao uzročnici mogu biti i *Staphylococcus aureus* i *Klebsiella species*, pa i *Escherichia coli*. Postoji mogućnost apscediranja.¹ II

A Lečenje. U početku, do izolovanja i potvrde uzročnika, daju se parenteralno velike doze antibiotika širokog spektra, a potom prema bakteriološkom nalazu, dovoljno dugo do eradikacije procesa.

Tuberkuloza

Češća je u dijabetesnoj nego u nedijabetesnoj populaciji sa tendencijom ka kavitaciji. Dijagnoza se postavlja na uobičajen način.¹

B Lečenje podrazumeva primenu rifampicina, izonijazida, pirazinamida i etambutola, od kojih terapija rifampicinom i izonijazidom traje najmanje 4 meseca. Sve vreme pratiti efekat i podnošljivost terapije (uobičajeni sporedni efekti i mogućnost rezistencije i reaktivacije procesa). Rifampicin može umanjiti hipoglikemizujuće dejstvo derivata sulfonilureje.

4.5.1.4. Infekcije gastrointestinalnog trakta

Emfizematozni holecistitis

Retka, ali veoma ozbiljna infekcija mešanom bakterijskom florom (aerobima i anaerobima) uz mogućnost nastanka gasne gangrene i perforacije žučne kesice, karakteristična je za dijabetičare.¹

B Rana dijagnoza (US, nativan Rtg snimak), rana i energična antibiotska i hirurška terapija spasavaju pacijentu život.

4.5.1.5. Infekcije mekih tkiva i kosti

Nekrotišući fasciitis (akutna dermalna gangrena) se karakteriše nekrozom koja zahvata supkutano tkivo sve do miškulature, a širi se brzo. Uzročnici su streptokokus grupe A (beta-hemolitički), često uz stafilokoke i anaerobe. Prisutan je jak bol i poremećaj opšteg stanja (visoka temperatura, hipotenzija, oštećenje funkcije raznih organa).² I

Terapija je rana primena visokih doza antibiotika i. v. putem (naročito klindamicin), ekstenzivni hirurški debridman i eventualno hiperbarična oksigenacija. Smrtnost je 20-60%.

Osteomijelitis, naročito u okviru prodora infekcije kod neuroishemijske ulceracije stopala, gde mogu biti zastupljeni i gram-pozitivni i gram-negativni mikroorganizmi, a nekad i anaerobi. Destrukcija kosti se dokazuje radiološkim i MRI pregledom.³

B **Terapija** podrazumeva energičnu antibiotsku terapiju amoksicilin/ clavulanat (uz metronidazol za anaerobe) ili klindamicin sa ciprofloksacinom, ili prema antibiogramu iz brisa rane, ako ga je moguće dobiti. Refrakterni osteomijelitis zahteva i hirurško zbrinjavanje.

Rinocerebralna mukomikoza zahvata sinuse i često se širi na orbitu, lobanju i na mozak. Može se proširiti i na pluća izazivajući pneumoniju. Izazivaju je ubikvitarni saprofiti u imunokompromitovanih osoba. Dijagnoza podrazumeva primenu i biopsije tkiva gde se nalaze karakteristične hife.³ I

B **Lečenje** podrazumeva primenu sistemske terapije Amfotericina B i hirurški debridman. Smrtnost je do 50%.

4.5.1.6. Hepatitisi i dijabetes

Hepatitis B može biti češći u dijabetesnoj populaciji (manipulacija nesterilnim instrumentima, iglama i lancetama). Moguća je asocijacija i sa hepatitisom C. Prisustvo hepatitisa može pogoršavati metaboličku regulaciju dijabetesa. U dijabetičara može biti slabiji imunološki efekat na vakcinaciju protiv hepatitisa B.¹ II

B Lečenje podrazumeva uobičajeni higijensko-dijetetski režim.

4.5.2 Kožna oboljenja

Necrobiosis lipoidica diabetorum je uzrokovana hijalinom degeneracijom kolagena, a najčešće je lokalizovana u predelu ispred tibija.²

B U ranoj fazi pojave donekle može biti korisna lokalna primena kortikosteroida.

Dijabetesna dermatopatija je lezija nepoznate geneze. Lokalizacija je slična kao kod prethodne. Nema efikasne terapije, a pojedine lezije iščezavaju i spontano posle 1-2 godine.²

Dijabetesni eritem, naročito na donjim ekstremitetima ili *rubeosis diabetica* na licu, obično se javljaju u starijih osoba s dugotrajnim dijabetesom.² | I

Zadebljavanje kože u dijabetičara, kao odraz ireverzibilne glikozilacije kolagena, naročito u predelu palmarnih pregiba napredujući sve do "sindroma dijabetesne šake" sa zadebljavanjem kože naročito iznad metakarpofalangealnih i interfalangealnih zglobova sa ukočenošću i bolnošću ovih zglobova. U nekih bolesnika progredira do pojave Dupuytrenovih kontraktura. Slične promene ponekad mogu biti i na stopalu. Sklerodermoidne promene mogu da se jave i na zadnjoj strani vrata i gornjem delu leđa. Uspešnih terapijskih mera nema, a prevencija dobrom glikoregulacijom je u prvom planu.²

4.5.3. Koštano-mišićna oboljenja

Hiperostotične promene kosti (difuzna idiopatska skeletna hiperostoza) češće je u dijabetesu tipa 2. Može biti pridružena i kalcifikacija i osifikacija prednjeg longitudinalnog ligamenta kičme, naročito torakalnog dela. Slične kalcifikacije mogu biti prisutne i na pelvičnim ligamentima, sakroilijačnim zglobovima i na muskularnim insercijama trohantera. Ukočenost i bolovi su glavni simptomi.³ | I

O dijabetesnoj osteoartropatiji videti poglavlje o dijabetesnom stopalu.

Sindrom dijabetesne šake se karakteriše promenama na malim zglobovima, tetivama i koži šake koji dovode do smanjenja motiliteta. Uzrok mogu biti cirkulacione promene u okviru dijabetesne mikroangiopatije. Karakterističan položaj šaka je znak "molioca". Može se pojaviti i Dupuytrenova kontraktura i sindrom karpalnog tunela i "okidački" prsti s karakterističnom kontrakturom. Ponekad su zahvaćeni i veliki zglobovi (rame, lakat, ručni zglob, kuk, skočni zglob).³ | I

Periarthritis humeroscapularis je takođe karakteristična promena za dijabetes koja izaziva smanjenje pokretljivosti ramenog zgloba s pojavom kalcifikacija.

Sve pomenute koštano-zglobne promene su rezistentne na terapiju i prevencija je u prvom planu (kvalitetno lečenje dijabetesa i dobra glikoregulacija).

Dijabetes i reumatoid artritis mogu češće da se javljaju zajedno. Mogu ih povezivati neki zajednički nasledno-imunološki činioci.

5. DIJABETES MELITUS KOD DECE I MLADIH OSOBA

D. Zdravković

5.1. Epidemiološki podaci

Tip 1 dijabetesa

Tip 1 dijabetesa je jedno od najčešćih hroničnih oboljenja kod dece i mladih osoba. Godišnja incidencija tog tipa dijabetesa kod dece uzrasta 0 – 14 godina u različitim zemljama Evrope kreće se u širokom rasponu od 3,2/100.000 u Makedoniji do 40,2/100.000 u Finskoj.¹ U mnogim krajevima sveta godišnji porast učestalosti ove bolesti u detinjstvu iznosi 3 – 5%.² I u našoj zemlji tokom protekle dve-tri decenije zapaža se porast učestalosti dijabetesa. Incidencija kod dece i adolescenata uzrasta 0 - 19 godina na teritoriji Beograda tokom poslednjih 15 godina povećala se sa 7,7/100.000 na 8,8/100.000.^{3,4} Procenjuje se da godišnje u središnjoj Srbiji i Vojvodini u toj uzrasnoj grupi od tipa 1 dijabetesa oboli 130 - 160 dece i mladih, dok njihov ukupan broj iznosi 1200 – 1300.⁴ Porast učestalosti posebno je izražen u grupi male i predškolske dece.^{1,4} Bolest je podjednako zastupljena kod dece oba pola. Retka je kod dece mlađe od 12 meseci. Njena učestalost raste uporedo s uzrastom tako da se najviša incidencija registruje u doba puberteta, odnosno od 10. do 14. godine života.⁴

Pored tipa 1 dijabetesa, od koga boluje više od 90% osoba sa šećernom bolešću mladih od 25 godina, sve češće se prepoznaju i drugi tipovi bolesti, uključujući nasledne monogenske oblike, dijabetes melitus u okviru cistične fibroze, tip 2 dijabetesa, kao i drugi sindromi insulinske rezistencije.⁵

Monogeniski poremećaji funkcije β -ćelija (ranije “adultni tip dijabetes melitusa kod mladih osoba”)

Adultni tip dijabetes melitusa (MODY, Mason sindrom) nalazi se kod oko 2% od ukupnog broja dece i omladine sa šećernom bolešću.⁶ To je genetski i klinički heterogena grupa poremećaja prouzrokovana primarnim poremećajem funkcije β -ćelija pankreasa, koji se karakterišu obično blago izraženom hiperglikemijom bez sklonosti ka razvoju ketoacidoze, autosomno-dominantnim načinom nasleđivanja (bolest se otkriva u porodici u dve ili više uzastopnih generacija) i ispoljavanjem u detinjstvu, adolescenciji ili kod mladih odraslih u dobu ispod 25 godina. Većina mladih s ovim oblikom dijabetesa u početku može da se leči dijetom bez šećera ili oralnim antidijabetesnim lekovima.

Dijabetes melitus kod bolesnika sa cističnom fibrozom

B

Kod bolesnika sa cističnom fibrozom posle navršenih 10 godina života jedanput godišnje je potrebno da se proveri nivo šećera u krvi, glikozurija (kao i HbA1c).

Oko 10 – 30% bolesnika sa cističnom fibrozom razvija dijabetes u periodu od 15. do 25. godine života^{7,8}. Pored insulina, kod ovih bolesnika se preporučuje relativno visok energetske unos uključujući dovoljan unos masti i kompleksnih ugljenih hidrata. IV

5.2. Dijagnoza i početak lečenja

B

Gubitak u težini, izražena žeđ ili učestalo mokrenje kod deteta ili mlade osobe zahteva neodložno merenje koncentracije glikoze u krvi i urinu.

Kod većine dece i mladih osoba dijabetes se ispoljava akutnom pojavom klasičnih simptoma bolesti u vidu polidipsije, poliurije i gubitka u težini. Kod manjeg broja dece bolest ima sporiji početak sa simptomima koji traju nekoliko meseci.⁹ III

Za potvrdu dijagnoze dovoljni su nalazi:

- hiperglikemije (koncentracija glikoze u krvi $\geq 11,1$ mmol/L; odnosno 200 mg/dL).
- izražene glikozurije (>55 mmol/L; odnosno 1,0 g%), i
- ketonurije.

U slučaju da dijagnoza dijabetesa nije jasna od pomoći mogu biti: ponavljano merenje koncentracije glikoze u krvi, nivo HbA1c i OGTT (daje se 1,75 g glikoze/kg telesne mase do najviše 75 g). Dijagnostički kriterijumi za decu su isti kao i za odrasle (Poglavlje I).

Svaki novootkriveni bolesnik sa dijabetesom uzrasta 0 - 19 godina treba da se hospitalizuje u pedijatrijskoj ustanovi radi:

- potvrde dijagnoze,
- neodložnog početka terapije u cilju sprečavanja pogoršanja zdravstvenog stanja i postizanja kliničke i laboratorijske stabilizacije, kao i
- edukacije bolesnika i roditelja o principima terapije insulin-zavisnog dijabetesa.



Lečenje tipa 1 dijabetesa kod dece i mladih osoba podrazumeva obaveznu primenu insulina. U cilju prevencije dalje metaboličke dekompenzacije i dijabetesne ketoacidoze terapija treba da se započne odmah posle postavljanja dijagnoze bolesti (unutar 24 časa u slučaju da bolesnik pokazuje ketonuriju).

Kod bolesnika sa bolešću otkrivenom u kompenzovanom stanju (bez kliničkih i laboratorijskih znakova ketoacidoze) obično se počinje sa kombinacijom insulina sa kratkotrajnim i srednjedugim delovanjem u odnosu 1: 2-3 u ukupnoj dnevnoj dozi od 0,5 – 0,7 IJ/kg telesne mase subkutano.

5.3. Trajno lečenje i praćenje bolesnika

Ciljevi terapije

Dugoročni ciljevi lečenja dijabetesa u detinjstvu i adolescenciji obuhvataju:²

- trajno odsustvo simptoma dijabetesa kao što su polidipsija, poliurija i polifagija,
- prevenciju dijabetesne ketoacidoze i hipoglikemije,
- normalan rast i polno sazrevanje uz sprečavanje gojaznosti,
- normalan emocionalni razvoj, dobar kvalitet života, ali usklađen s ograničenjima koja uslovljava priroda i način lečenja bolesti,
- prevenciju ili otkrivanje hroničnih komplikacija u ranom stadijumu razvoja,
- rano otkrivanje udruženih bolesti kao što su bolesti tiroidne žlezde, celijakija i poremećaji ishrane psihogenog porekla.



Složenost terapije dijabetesa kod dece i mladih zahteva da u lečenju dijabetesa učestvuje tim stručnjaka koji sačinjavaju pedijatrijski endokrinolog (ili pedijatar edukovan u oblasti dijabetesa), medicinska sestra-edukator i dijetetičar/nutricionista.

Centralni član tima koji sprovodi lečenje je sam bolesnik i njegovi roditelji. Pored navedenih, drugi članovi tima, odnosno konsultanti su: socijalni radnik, psiholog, oftalmolog, nefrolog i za devojke u adolescenciji ginekolog-akušer.²

Edukacija



Edukacija bolesnika i roditelja je sastavni i bitan deo ukupnog terapijskog postupka i predstavlja stručnu i pedagošku obavezu pedijatara-endokrinologa i medicinskih sestara u odseku ili odeljenju za decu obolelu od dijabetesa.

Ostvarivanje izloženih ciljeva terapije tesno je povezano sa kvalitetom edukacije bolesnika i njegovih roditelja. Prva faza edukacije počinje prilikom prvog boravka deteta u bolnici,^{2,10} a nastavlja se posle otpusta iz bolnice kroz redovne ambulantne preglede. Edukacija se sprovodi ili pojedinačno sa svakim detetom ili u grupnom radu sa roditeljima i obolelom decom i podrazumeva sledeće aktivnosti i postupke:

- objašnjavanje prirode bolesti, značenja pojedinih kliničkih simptoma i znakova bolesti, naročito simptoma hiperglikemije i hipoglikemije i njihovo dovođenje u uzročnu vezu sa laboratorijskim nalazima u krvi i u urinu, kao i predočavanje rizika od akutnih i hroničnih komplikacija bolesti,
- upućivanje dece i roditelja u značaj i način samokontrole bolesti, tj. samokontrolu glikemije, određivanje stepena glikozurije i značenje nalaza ketonurije,
- upućivanje u principe terapije insulinom, tj. način primene injekcija, osposobljavanje za samostalnost u prilagođavanju dnevnih doza insulina kliničkom stanju i nalazima u krvi i urinu,
- naglašavanje neophodnosti i upućivanje u način vođenja dnevnika samokontrole s upisivanjem izmena u kliničkom stanju, nalaza u krvi i urinu, kao i datih doza insulina,
- obrazloženje neophodnosti i značaja redovnih ambulantnih pregleda, stalne saradnje sa nadležnim pedijatrom-endokrinologom u cilju sprečavanja ili odlaganja akutnih i hroničnih komplikacija bolesti.



Edukacija u specijalizovanim centrima za decu i omladinu sa hroničnim bolestima obavlja se obavezno posle otkrivanja, a po potrebi i kasnije u toku bolesti.

Najbolji način za sprovođenje kontinuirane edukacije dece i roditelja o principima lečenja šećerne bolesti, prema iskustvima s Odeljenjem za edukaciju, produžno lečenje i rehabilitaciju Specijalne bolnice “Bukovička banja” u Arandelovcu dužim od jedne decenije, je hospitalizacija u specijalizovanom centru – odeljenju za decu i omladinu sa hroničnim oboljenjima.

Terapija insulinom

Danas većina dece dobija **humane insuline** zbog toga što su oni najmanje imunogeni.² Monokomponentni preparati svinjskog ili goveđeg (bovinog) porekla u pogledu efikasnosti nisu manje vredni u odnosu na preparate humanog insulina.² Mala deca ponekada primaju i veoma

male doze što zahteva razblaživanje preparata insulina (rastvarač se obično dobija od proizvođača). Neophodno je posebno obučavanje i pažnja roditelja prilikom razblaživanja i odmeravanja insulina.

D

Nesposobnost ili nespремnost bolesnika da prihvati predložene terapijske mere uvek rezultuje neuspехom u postizanju postavljenih terapijskih ciljeva.

Izbor režima insulinske terapije uslovljava niz činilaca: uzrast, trajanje dijabetesa, navike u ishrani, raspored školskih (radnih) obaveza, učestalost i raspored fizičke aktivnosti. Pored navedenog, režim insulinske terapije treba da se prilagodi fizičkoj i emocionalnoj zrelosti bolesnika, intelektualnim sposobnostima, spremnosti da prihvati terapijske preporuke kao i materijalnim prilikama porodice.^{2,10}

Konvencionalna insulinska terapija – Tokom faze parcijalne remisije bolesti i kod pojedinih bolesnika mlađeg uzrasta, jedna injekcija insulina može biti dovoljna za održavanje stabilnih nivoa šećera u krvi tokom celog dana. Kod većine dece i adolescenata neophodno je da se insulin daje u najmanje dve injekcije tokom dana. Ipak, na tom režimu terapije insulinom stabilna glikemijska kontrola ne može da se postigne kod svih bolesnika dečijeg i adolescentnog uzrasta.^{2,10}

Da bi se potrebe za insulinom zadovoljile tokom celog dana, obično je neophodno da se u jutarnjoj, a često i u večernjoj injekciji primeni mešavina insulina sa kratkim i insulina sa srednje-dugim delovanjem. Pripremanje mešavine insulina u brizgalici neposredno pre injekcije ima prednosti nad pripremljenim (“fiksni”) mešavinama insulina u pen-injektorima (“karpulama”) jer omogućava nezavisno menjanje doza pojedinih tipova insulina.^{2,10}

Intenzivirana insulinska terapija – Režimi sa četiri ili više injekcija insulina tokom dana, koji se najčešće primenjuju u vidu tzv. **bazalno-bolusnog režima**, ili primena insulinske pumpe omogućava veću slobodu u pogledu uzimanja obroka kao i obavljanja drugih životnih aktivnosti.¹⁰

C

Sprovođenje intenzivirane insulinske terapije zahteva da se bolesnik pridržava zadatih uputstava i zato njena primena daje zadovoljavajuće rezultate samo kod pojedinačnih bolesnika mlađih od 15 godina.

Važno je da se istakne, da se poboljšanje glikemijske kontrole sa povećanjem broja injekcija može postići samo uz odgovarajuću edukaciju, usklađivanje plana ishrane i fizičke aktivnosti, svakodnevno praćenje glikemije i to četiri puta dnevno (povremeno može da se zameni merenjem šećera u urinu) i česte konsultacije sa terapijskim timom.¹¹ Intenzivirana insulinska terapija, takođe, povećava rizik od hipoglikemija.^{10,11}

Sredstva neophodna za sprovođenje optimalne insulinske terapije

- **Insulin** – humani ili monokomponentni insulinski preparati animalnog porekla. Za decu i mlade na intenziviranoj insulinskoj terapiji potrebno je da se insulini obezbede u obliku insulinskih karpula ili pena za jednokratnu upotrebu.²
- **Brizgalice i igle za jednokratnu primenu** – zapremine od 1 ili 0,5 ml s učvršćenom iglom.
- **Sredstva za merenje glikoze u kapilarnoj krvi** (glukometri i odgovarajuće trake), i
- **Trake za merenje glikoze i acetona u urinu.**

Ishrana

Normalna, uravnotežena ishrana za decu sa dijabetesom je preporučena još pre više od 40 godina od strane Lestradea u Francuskoj, a danas je uglavnom prihvaćena širom sveta.¹⁰ Takav pristup u ishrani dece sa dijabetesom diktiran je, pre svega, visokim potrebama organizma u gradivnim i energetskim materijama neophodnim za rastenje i razvoj pri čemu se te potrebe ne razlikuju bitno od potreba zdrave dece uporedivog uzrasta i pola. Preporučuje se slobodan unos povrća, svežeg mesa, mleka i mlečnih proizvoda, svežeg voća siromašnog u šećerima (jabuke i sl.), dok se voće bogato šećerima i mastima (grožđe, orasi i smokve i sl.) kao i konzervisano ne preporučuju.^{2,10} Uskraćuje se unos namirnica bogatih rafiniranim ugljenim hidratima (šećer, slatkiši, beli hleb i sl.) i zasićenim masnim kiselinama (svinjsko meso, mast i sl.). U cilju smanjivanja postprandijalnog porasta šećera u krvi, kao i prevencije hipoglikemija između obroka i tokom noći, deca s dijabetesom treba da uzimaju tri glavna obroka i dva do tri manja obroka – užine.

IV



Ishrana dece s dijabetesom treba da sadrži iste preporuke koje se daju u ishrani zdrave dece sličnog uzrasta i pola pri čemu raspored unosa ugljenih hidrata tokom dana treba da bude usklađen sa režimom insulinske terapije.

Fizička aktivnost

Preporučuje se normalna fizička aktivnost usklađena s uzrastom deteta, učešće u nastavi fizičkog vaspitanja, kao i bavljenje sportom, s izuzetkom sportova u kojima nagla hipoglikemija može da ugrozi život bolesnika (skokovi, ronjenje i sl.). U adolescenciji se savetuje aktivan, ali umeren fizički rad u kući ili u polju.

Praćenje bolesnika i praćenje metaboličke kontrole



Sva deca i adolescenti sa dijabetesom treba da dolaze na ambulantne preglede najmanje tri - četiri puta godišnje ili češće kada postoje određeni problemi u lečenju bolesti.

Pregled kod pedijatrijskog endokrinologa neophodan je najmanje jedanput godišnje za svu decu i adolescente sa dijabetesom u cilju procene:²

- rasta, pubertetskog razvoja, stepena edukovanosti i psihosocijalnih promena,
- tehnike davanja i izgleda mesta injekcija,
- uspešnosti glikemijske kontrole,
- preporuka u ishrani i njihovog sprovođenja, kao i ranog otkrivanja
- udruženih poremećaja (struma/tiroidni poremećaji, celijakija, promene na koži),
- kasnih komplikacija bolesti

a. Samokontrola glikemije.

Često merenje glikemije u kućnim uslovima je najbolji metod za kratkoročno praćenje glikemijske kontrole. Istovremeno, to je jedini metod kojim se može postići optimalna glikemijska kontrola posebno kod dece i omladine na režimu intenzivirane insulinske terapije.^{10,11}

IV

B

Česta samokontrola glikoze u krvi je jedini metod koji omogućuje postizanje optimalne metaboličke kontrole, posebno kod dece na režimu intezivirane insulinske terapije.

b. Glikoza u urinu.

Praćenjem koncentracije glikoze u urinu mogu se indirektno otkriti skokovi koncentracije glikoze u krvi iznad nivoa bubrežnog praga (kod dece 9 - 10 mmol/L) u periodu od nekoliko časova. Ovaj metod obezbeđuje dodatni uvid u stanje glikemijske kontrole¹⁰ i stoga ne treba da se odbaci kao nepotreban, posebno kod male dece.

c. Ketoni u urinu.

Merenje ketona u urinu je potrebno u slučaju hiperglikemije (> 15 mmol/l), interkurentnih infekcija (sa febrilnošću ili povraćanjem) ili preteće ketoacidoze (bol u trbuhu ili ubrzano disanje). U cilju otkrivanja nedostatka insulina tokom noći (fenomen “zore”) preporučuje se redovno merenje ketona u prvom jutarnjem uzorku urina.²

d. Glikozilirani hemoglobin.

Redovno praćenje nivoa glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) dobar je pokazatelj metaboličke (glikemijske) kontrole.²



Merenje koncentracije HbA1c treba da se obavlja najmanje tri ili četiri puta, a kod manje dece i šest puta godišnje.

5.4. Rano otkrivanje i praćenje razvoja mikrovaskularnih komplikacija

I kod dece i adolescenata sa dijabetesom postoji rizik za nastanak mikrovaskularnih komplikacija posebno kod bolesnika sa dužim trajanjem i početkom bolesti u ranijem uzrastu, lošom glikemijskom kontrolom, visokim krvnim pritiskom, abnormalnim nivoima lipida u krvi, porodičnom anamnezom o dijabetesnim komplikacijama i kod onih koji puše.^{12,13} Održavanje dobre glikemijske kontrole značajno smanjuje dugoročni rizik za nastanak mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa.^{11,14}

II

A

Glavni cilj postizanja i održavanja optimalne glikemijske kontrole (normalnih ili skoro normalnih koncentracija glikoze u krvi bez pojave težih hipoglikemija) je prevencija dugoročnih komplikacija dijabetesa.

Otkrivanje kasnih komplikacija dijabetesa u najranijem stadijumu njihovog razvoja ima za cilj da se uz poboljšanje metaboličke kontrole spreči ili uspori njihovo napredovanje, odnosno preduzme specifično lečenje (fotokoagulacija u slučaju retinopatije, ACE inhibitori u slučaju nefropatije). Rane vaskularne promene su subkliničkog karaktera, ali se mogu otkriti osetljivim metodima ispitivanja. U slučaju da mikrovaskularne komplikacije nastanu u detinjstvu, u pubertetu može doći do ubrzanja njihove evolucije.^{13,15}

II

C

Skrining na mikrovaskularne komplikacije dijabetesa počinje se:

- kod dece sa prepubertetskim početkom dijabetesa 5 godina posle početka bolesti ili posle navršenih 11 godina ili posle početka puberteta,
- kod dece i adolescenata sa početkom dijabetesa u pubertetu 2 godine posle početka bolesti, a zatim kod svih bolesnika jedanput godišnje.

Obavezne procedure za rano otkrivanje mikroangiopatskih komplikacija obuhvataju:²

- pregled retine kroz dilatirane zenice (poželjno uz fotografisanje očnog dna ili fluoresceinsku angiografiju),
- merenje mikroalbuminurije ($\mu\text{g}/\text{min}$ u celonoćnom uzorku ili mg/mg kreatinina u jutarnjem uzorku urina),
- merenje krvnog pritiska,
- klinički neurološki pregled.

5.5. Organizacija zdravstvene zaštite dece i omladine obolele od šećerne bolesti

Zdravstvena zaštita dece i omladine regulisana je Uredbom o zdravstvenoj zaštiti žena, dece, školske dece i studenata koja je objavljena u Službenom glasniku Republike Srbije 15. novembra 1995. godine (05 broj 500-2936/95). Način organizacije zdravstvene delatnosti u oblasti zdravstvene zaštite dece i omladine obolele od dijabetesa na teritoriji Srbije uslovljen je kako učestalošću bolesti i zahtevima u toku lečenja, tako i postojećom mrežom ustanova za zdravstvenu zaštitu dece i omladine. Osnovnu zdravstvenu, kao i neophodne usluge iz specifične zdravstvene zaštite, pružaju pedijatri u predškolskim i školskim dispanzerima. Sadržaj rada je prikazan na tabeli 1.

Osnovna jedinica za pružanje specifične zdravstvene zaštite dece i omladine sa dijabetesom je odsek za decu i omladinu sa dijabetesom koji se formira u okviru dečijeg odeljenja opšte bolnice. Kadrovsku strukturu sačinjavaju specijalista pedijatar (ili više njih) sa subspecijalizacijom ili magisterijumom iz endokrinologije i odgovarajući broj zdravstvenih radnika sa srednjom stručnom spremom obučeni za rad sa decom obolelom od dijabetesa.

Odeljenje za decu i omladinu obolelu od dijabetesa treba da obezbedi najvišu stručnu, metodološku, nastavnu i naučno-istraživačku delatnost u oblasti dijabetesa mladih na teritoriji Srbije. Ova odeljenja se formiraju u okviru dečijih klinika medicinskih fakulteta u Republici Srbiji. Kadrovsku strukturu treba da čine pedijatri-endokrinolozi, nastavnici medicinskog fakulteta, obučeni srednji i viši medicinski radnici, nutricionista (dijetetičar), psiholog i socijalni radnik. U ispitivanju i lečenju dece sa dijabetesom učestvuju i drugi specijalisti (tabela 5.1.1). Postoji funkcionalna i stručna povezanost odeljenja za decu obolelu od dijabetesa i Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije u pogledu: a. korišćenja opsežnijih laboratorijskih mogućnosti, b. osnivanja zajedničkih ambulanti za prevođenje obolelih od dijabetesa iz pedijatrijske u internističku službu, c. korišćenje savremenih terapijskih dostignuća (transplantacija pankreasnih ostrvaca).

Tabela 5.1.1. Organizacija zdravstvene zaštite dece i omladine obolele od šećerne bolesti

Primarni nivo: Dom zdravlja – predškolski i školski dispanzer
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dijagnostika dijabetesa: anamneza, klinički pregled, glikoza u krvi, glikoza i aceton u urinu, 2. Prijava novootkrivenog bolesnika, 3. Obezbeđivanje potpune zdravstvene zaštite dece i omladine obolele od dijabetesa (vakcinacije, stomatološka zaštita, sistematski pregledi, lečenje infekcija), 4. Praćenje parametara dobre kontrole dijabetesa (TM i TV, krvni pritisak, klinički pregled, glikoza u krvi, lipidni status, urin na glikozu, aceton i belančevine), 5. Početno lečenje hitnih stanja (ketoacidoza, hipoglikemija) i transport bolesnika u odsek ili odeljenje za dijabetes.
Sekundarni nivo: Odsek za decu i omladinu
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hospitalizacija i potvrda dijagnoze dijabetesa: anamneza i klinički pregled, glikoza u krvi, OGTT, urin na glikozu i aceton, elektroliti i acidobazno stanje u krvi, holesterol i trigliceridi. 2. Edukacija roditelja i dece o postupcima u kontroli i vođenju bolesti. 3. Primena optimalne insulinske terapije. 4. Poliklinička kontrola i praćenje bolesnika sa dijabetesom (praćenje metaboličkog stanja - HbA1c, otkrivanje komplikacija – pregled očnog dna, merenje mikroalbuminurije, praćenje rasta i razvoja, davanje saveta u pogledu ishrane). 5. Lečenje akutnih komplikacija dijabetesa (ketoacidoza, hipoglikemija). 6. Vođenje medicinske evidencije i podataka zdravstvene statistike. 7. Saradnja sa drugim regionalnim odsecima i odgovarajućim institucijama na republičkom nivou. 8. Stručno usavršavanje za zdravstvene radnike sa srednjom, višom i visokom stručnom spremom 9. Angažovanje u rešavanju socijalnih i psiholoških problema dece i porodica sa dijabetesom.
Tercijarni nivo: Endokrinološko-dijabetološko odeljenje
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dijagnostika dijabetesa – pored dijagnostičkih postupaka predviđenih za drugi nivo sprovodi: <ul style="list-style-type: none"> • oralni i intravenski GTT s insulinemijom; • bazalni ili glukagonom stimulisani C-peptid; • određivanje drugih hormona u krvi; • određivanje piruvata i laktata; • specifična imunološka ispitivanja. 2. Lečenje komplikovanih oblika dijabetesa - dijabetes udružen s oboljenjima drugih organa. 3. Lečenje složenih akutnih komplikacija dijabetesa (teške hipoglikemije i ketoacidoze). 4. Poliklinički pregledi i praćenje dece sa dugotrajnim dijabetesom, prevencija i ispitivanje i lečenje posledica loše regulisanog dijabetesa na mentalni, polni i emocionalni razvoj obolele dece. 5. Prevencija, ispitivanje i lečenje hroničnih komplikacija dijabetesa. <ul style="list-style-type: none"> • retinopatija (visus, pregled očnog – fotografisanje, fluoresceinska angiografija); • nefropatije (specijalizovana funkcionalna ispitivanja, ultrazvučni pregled, mikroalbuminurija, biopsija – patohistološki pregled); • polineuropatija – brzina nervnog provođenja; • neurološka ispitivanja (EEG); • makroangiopatija – Doppler krvnih sudova; • dermatološke komplikacije. 6. Multidisciplinarni pristup s odgovarajućim ustanovama u ispitivanju i lečenju bolesnika: <ul style="list-style-type: none"> • ginekološko-akušerski problemi devojaka (planiranje porodice); • problemi vezani za hroničnu nefropatiju (primena hemodijalize, transplantacija); • primena najsavremenijih metoda lečenja retinopatije (fotokoagulacija laserom); • primena savremenih metoda lečenja polineuropatije. 6. Naučno-istraživački rad 7. Stručna i metodološka pomoć i stručni nadzor odseka za dijabetes. 8. Nastavna delatnost za učenike i studente srednjih i viših medicinskih škola, studente medicine, lekare na specijalizaciji iz pedijatrije, studente posle diplomanske nastave iz endokrinologije. 9. Obezbeđivanje stručne literature.

6. DIJABETES U STARIJIH OSOBA

P. Pantelinac

Porast godina života je praćen progresivnim rastom glikemije i češćom pojavom dijabetesa. Posle 65. godine života dijabetes je prisutan u oko 10% populacije tako da predstavlja značajan zdravstveni i socijalno-medicinski problem. Starenjem populacije očekuje se da će problem dijabetesa biti sve veći. Najčešće se u ovoj populaciji dijabetes manifestuje kao tip 2 dijabetesa. Obično je u početku asimptomatski, oligosimptomatski ili su prisutni nekarakteristični simptomi (umor, malaksalost, mentalna konfuzija, smanjena pokretljivost, inkontinencija, mršavljenje, simptomi kardiovaskularnih bolesti, urinarne infekcije i drugo). Međutim, mogu biti prisutni i klasični simptomi.¹

Prisustvo dijabetesa u starih osoba se obično otkriva relativno kasno, tj. kada su već prisutne hronične komplikacije (naročito kardiovaskularna bolest) ili kad u toku neke stresne situacije nastupi hiperosmolarna, neketogena koma, a ređe ketoacidoza.

C Za postavljanje dijagnoze u praksi je od većeg značaja otkrivanje povišene glikemije našte (iznad 7,8 mmol/L) nego korišćenje testova opterećenja glikozom.

Obzirom na često prisutan dijabetes, a naročito sindrom oštećene tolerancije glikoze, moglo bi se diskutovati o eventualnoj modifikaciji dijagnostičkih parametara za dijabetes, odnosno sindrom oštećene tolerancije glikoze za ovu populaciju.

Dijabetes u starih osoba često je udružen sa kardiovaskularnim bolestima, koje ne moraju biti sa jasno izraženim simptomima, gde dijabetes može pogoršavati njihov tok i prognozu, ali situacija može biti i obrnuta¹. Specifične dijabetesne komplikacije takođe su često prisutne². Nefropatija sa bubrežnom insuficijencijom je multifaktorske geneze. Neuropatija je obično u vidu distalne simetrične, hronične polineuropatije sa elementima autonomne neuropatije i čestom mogućnošću postojanja dijabetesnog stopala. Autonomna neuropatija ometa funkciju mnogih organa, a postoji mogućnost i nastanka "nemog", bezbolnog infarkta i iznenadne smrti. Dijabetesna retinopatija je obično prisutna već u momentu otkrivanja dijabetesa, a senilna katarakta je čest uzrok oštećenja vida. Nisu retke ni pojave raznih infekcija (urinarne, bronhopulmonalne, ali i specifične).

III,
IV

Terapija

Prilikom postavljanja terapijskih ciljeva uzimaju se u obzir životna dob, prisutni komorbiditet koji limitira trajanje života, kognitivna i funkcionalna oštećenja i uslovi i mogućnosti za sprovođenje terapije. Ovi ciljevi su svakako manje zahtevni nego što je to za mlađe osobe, a uzimaju se u obzir i mogući hipoglikemijski incidenti koji su u ovoj populaciji opasni i ne tako retki. Takođe se uzimaju u obzir stil života, bolesnikove želje i navike i uticaj terapije na kvalitet života. U svakom slučaju terapijski ciljevi se postavljaju individualno.²

Hronična hiperglikemija može izazvati katabolički efekat, malnutriciju, smanjenje funkcione sposobnosti i smanjenje kvaliteta života, a mogu nastati i akutne metaboličke komplikacije uključujući hiperglikemijsku, hiperosmolarnu komu. S druge strane, striktna glikemijska kontrola, uz postizanje normoglikemije, nosi sa sobom veći rizik od hipoglikemijskih incidenata. Takođe je pitanje koliko ovakva stroga kontrola prevenira ili usporava nastanak mikro-vaskularnih komplikacija u toj životnoj dobi.

B

Razumno je da se kao terapijski cilj postavi vrednost glikemije našte od 7,8 mmol/L, a postprandijalno 11-12 mmol/L.

Osnovu lečenja čini dijetetski režim ishrane, koji je skoro u polovini slučajeva i dovoljan. Često je potrebna redukciona ishrana zbog prisutne gojaznosti, kao i podešavanje ishrane prema drugim postojećim bolestima. Ostvarivanje propisane dijetetske ishrane nije uvek moguće zbog raznih uzroka. Uloga fizičke aktivnosti u terapiji je ovde uglavnom limitirana životnom dobi, opštom kondicijom i prisutnim drugim komplikacijama i drugim bolestima.²

Oralna hipoglikemijska sredstva u lečenju dijabetesa starijih osoba uvode se ako dijetoterapija nije dovoljna da obezbedi željeni cilj, a primenjuju se uz strogo poštovanje kontraindikacija za njihovu primenu i vođenje računa o funkciji jetre i bubrega. Prednost imaju sulfonilurejski derivati i insulin-sekretagogna sredstva kraćeg poluživota. Glikvidon, sa kratkim poluživotom, može se dati i kod blaže do umerene bubrežne insuficijencije. Repaglinid redukuje postprandijalne hiperglikemije, a gliklazid ima još i dodatno antiagregaciono i fibrinolitičko dejstvo. Zbog opasnosti od hipoglikemije izbegavati hlorpropamid (zbog dugog poluživota i kumulacije) i glibenklamid koji je veoma potentan hipoglikemik, jer oni mogu relativno lako dovesti do hipoglikemijskih incidenata. Hipoglikemijski incidenti su naročito opasni u osoba sa koronarnom i cerebrovaskularnom bolešću koje su inače češće prisutne u ovoj populaciji. Metformin je često kontraindikovano zbog bubrežne i kardijalne ili respiratorne insuficijencije, tj. tkivne hipoksije i acidoze. Inhibitori alfa-glukozidaze su bezbedni za upotrebu, ali se slabije podnose i nisu toliko efikasni primenjeni u vidu monoterapije.²

Insulin takođe može da izazove hipoglikemiju, a pri tome je dodatni problem njeno prepoznavanje i otklanjanje. Blaža hipoglikemija se najčešće ispoljava neuropsihijatrijskom i kardiovaskularnom simptomatologijom i može se pogrešno protumačiti. Kod teže hipoglikemije i kome smrtnost može dostići čak 10%. Kod dugogodišnjih dijabetesnih bolesnika hipoglikemija može nastupiti bez upozoravajućih simptoma. Za samodavanje insulina potrebni su izvesni preduslovi (vid, koordinacija pokreta, kognitivne sposobnosti). Najčešće je dovoljna jedna doza mešavine kratkododelujućeg i intermedijarnog insulina, uz eventualni dodatak derivata sulfonilureje.^{2,3}



Terapiju bi trebalo započeti niskim dozama insulina koje će se po potrebi postepeno povećavati dok se ne postigne cilj ili ne pojave sporedni efekti.

Smanjenje rizika od makrovaskularnih komplikacija, tj. kardiovaskularnih incidenata i komplikacija izgleda da je jednako važno kao i u mlađih osoba. Ovo se naročito odnosi na lečenje hipertenzije, dok je manje podataka o primeni terapije hipolipemicima i aspirinom i njenom efektu u ovoj populaciji. Primena hipolipemika i aspirina je verovatno korisna u ovih osoba, ali treba voditi računa o kontraindikacijama ovakve terapije.³ Dobro zbrinjavanje dijabetesa u starijih osoba smanjuje opštu invalidnost i zavisnost ovih bolesnika od tuđe nege i pomoći, smanjuje troškove pojedinca i društva i poboljšava kvalitet života obolelog te zbog svega ovoga terapiji dijabetesa u ovoj populaciji treba posvetiti dužnu pažnju.

7. DIJABETES I TRUDNOĆA

M. Zamaklar

Uvod

Dijabetes melitus može bitno uticati na tok i ishod trudnoće. Dijabetes dijagnostikovano pre same trudnoće komplikuje oko 0,2-0,3% svih trudnoća. Takođe se po prvi put može tokom trudnoće pojaviti poremećaj tolerancije glukoze ili manifestni oblik dijabetesa. Tada se govori o gestacijskom dijabetesu (GD). Ovi poremećaji se javljaju u 2-3% svih trudnoća. GD je kao poseban tip dijabetesa izdvojen na osnovu preporuka WHO Studijske Grupe iz 1985 godine.¹

Bez obzira da li je dijabetes postojao pre koncepcije ili se pojavio u toku trudnoće, postoji povišen rizik da se jave posledice po plod i majku. Na plod utiče tako što se mogu javiti makrosomija, češće porodajne traume, hipoglikemije, hiperbilirubinemija, respiratorni distress sindrom, kongenitalne anomalije ili intrauterina smrt. Procenjuje se da je rizik od gubitka ploda ili novorodjenčeta kao i od teških kongenitalnih malformacija najmanje dva do tri puta veći nego u ostaloj populaciji.

Dijabetes može imati posledice i po majku u koliko se bolest ne reguliše adekvatno. Postoji rizik da se javi preeklampsija, prevremen porodaj ili abortus, a veći je rizik od komplikacija tokom samog porodaja, kao i od infekcija. Ako je postojao dijabetes pre trudnoće ili neke dijabetesne komplikacije, one se mogu pogoršati tokom trudnoće. Sve ovo jasno ukazuje da je pravilno lečenje i kontrola neophodna.

7.1. Gestacijski dijabetes (GD)

GD čini 90% svih oblika dijabetesa tokom trudnoće. On je redji u žena koje su zatrudnele pre 25. godine života i koje su imale normalnu telesnu težinu. Takođe je redji kod žena koje nemaju obolele od dijabetesa u porodici, niti su same imale bilo koji oblik poremećaja glikoregulacije ili spontane abortuse. Nema potpunog kosenzusa oko definicije gestacijskog dijabetesa. Ipak, on se najčešće definiše kao poremećaj u toleranciji glikoze, različite težine, koji se po prvi put javio u toku trudnoće.

Ova definicija uključuje žene kod kojih se u trudnoći javi abnormalna tolerancija glikoze, ali se posle trudnoće ona normalizuje, mada se u narednim trudnoćama može ponovo javiti ili mnogo godina kasnije i bez trudnoće. Ako se tokom trudnoće javi GD rizik da se kasnije javi dijabetes je za 30-60% veći nego ako nije bilo poremećaja tokom trudnoće¹. Ova definicija takođe uključuje i pojavu tipa 1 ili tipa 2 dijabetesa u toku trudnoće ali koji ostaju i posle porodaja. | II, IV

Dijagnoza gestacijskog dijabetesa

Pravovremena dijagnoza GD je neophodna zbog svih navedenih mogućih komplikacija tokom trudnoće i porodaja. Tokom proteklog perioda su se menjali kriterijumi za postavljanje dijagnoze GD. Ovo je pre svega posledica loše reproducibilnosti OGTT-a u toku trudnoće ako se izvodi sa 75g glukoze^{1,2}. | II, IV, VI

Već se kod prvog pregleda trudnice mora razmotriti da li postoji rizik za razvoj GD. Ovo je moguće ako se razmotre godine starosti, telesna masa, podaci o dijabetesu u porodici ili postojanje bilo kog poremećaja tolerancije glikoze, kao i podaci o toku i ishodu ranijih trudnoća.

Ako se nađe glikemija našte ≥ 7 mmol/L ili u slučajnom uzorku $\geq 11,1$ mmol/L, a takav se nalaz potvrdi u još jednom merenju, dijagnoza GD se postavlja i nije potrebno da se vrši bilo kakvo dalje testiranje, već se primenjuje lečenje i kontrola.²

Ako nisu registrovane takve vrednosti glikemija, retestiranje se vrši između 24. i 28. nedelje trudnoće. Može se odmah izvesti test sa 100 g glikoze, koji je pouzdaniji, ili se predhodno izvodi inicijalni test sa 50 g glikoze a glikemija se meri 1h posle oralnog uzimanja glukoze. Ako se izvodi test sa 50 g glikoze i ako se nađe glikemija u 1h $\geq 7,8$ mmol/L, onda se obavezno radi i test sa 100 g glikoze. OGTT sa 100 g glikoze se pokazao pouzdanijim, i omogućava da se identifikuje i do 90% postojećih GD a i reproducibilnost je bolja.^{2,3}

A

Dijagnoza gestacijskog dijabetesa se postavlja ako je glikemija našte u venskoj plazmi veća od 5,5 mmol/L, a u 2h OGTT-a veća od 9 mmol/L.

Šest nedelja posle porodjaja žene sa GD moraju biti retestirane.⁴

Žene koje su imale GD imaju povećan rizik da dobiju tip 2 dijabetesa kasnije tokom života.

Skrining za GD

Veoma je važno da se tokom trudnoće identifikuju žene sa poremećenom tolerancijom glikoze, tj. sa tipom 1 ili tipom 2 dijabetesa. Prva mera je da se prati da li postoji glikozurija i to na svakom pregledu tokom trudnoće. Ako se nađe glikozurija obavezno se odmah u bilo kom delu dana određuje glikemija u plazmi. Takođe se obavezno određuje glikemija i u 28. nedelji trudnoće.

Studijska grupa WHO preporučuje da se uradi OGTT sa 75 g glukoze ukoliko je glikemija 2h posle hrane veća od 5,5mmol/L ili veća od 7 mmol/L unutar 2h od uzimanja hrane.^{1,4}

VI

Terapija GD

Ako tokom trudnoće postoji intolerancija glukoze (IGT) ili GD, rizik po plod i majku je visok kao što je navedeno. Zato je vrlo važna striktna kontrola bolesti.

Ako je utvrđena IGT primenjuje se odgovarajuće dijeta, a ako to ne dovede do regulacije glikemija, mora se u terapiju uvesti insulin. Oralni antidijabetici nisu dozvoljeni zbog teratogenog efekta^{2,3}.

Pokazano je da primena ovakvog režima redukuje rizik za razvoj makrosomije i sprečava najveći broj komplikacija i kod bebe i kod majke.

II

Ako je kod majke utvrđen GD neophodan je intenzivni tretman i kontrola. Primenjuje se odgovarajuća dijeta, a ako ona nije dovoljna u terapiju se uvodi insulin. Za donošenje odluke o uvodjenju insulina u terapiju važno je određivanje glikemija pre obroka, 2h posle obroka kao i praćenje rasta ploda pomoću ultrazvučnog pregleda.

Ako se kod žene sa GD postigne zadovoljavajuća regulacija dijabetesa (glikemije pre obroka do 6 mmol/L i 2h posle obroka do 7 mmol/L) i ako nema ubrzanog porasta ploda, dalji tok trudnoće se prati kao svaka druga normalna trudnoća.

Ako su glikemije neadekvatno regulisane i posle primene korekcija dijete i insulina (glikemija našte veća od 6 mmol/L, a 2h posle obroka veća od 7 mmol/L) i ako plod pokazuje ubrzan rast (veći od 95–og percentila) u praćenje trudnoće se mora uključiti intenzivno i specijalista dijabetolog, koji sprovodi intenzivni monitoring glikemija sa stalnim korekcijama doza insulina do postizanja zadovoljavajućih glikemija.

B

Žene sa gestacijskim dijabetesom bi trebalo da budu pod intenzivnom terapijom sa adekvatnom ishranom ali i insulinom kada postoji sumnja na makrosomiju ploda ili ako su glikemije u rangu koji odgovara dijabetesu.

7.2. Primena kontraceptiva kod žena sa dijabetesom

Prekid neželjene trudnoće u žena sa dijabetesom može dati mnoge komplikacije i to znatno ozbiljnije nego u žena koje nemaju dijabetes. Zato je pravilna kontracepcija u žena sa dijabetesom bitna tokom fertilnog perioda.

Pri izboru tipa kontracepcije mora se voditi računa o individualnom stanju zdravlja, kao i o starosti žene. Kod žena bez dijabetesnih komplikacija mogu se uglavnom primenjivati kontraceptivi kao i kod ostalih žena, ali ako imaju dijabetesne komplikacije ili su u riziku da ih dobiju trebalo bi izbegavati kontraceptive na bazi kombinacije estrogena i progesterona. Kod njih su bolji kontraceptivi samo sa progesteronom.

7.3. Tretman pre koncepcije u žena sa dijabetesom

Već je dosta davno jasno pokazano da su deca čije su majke imale dijabetes, imala veoma malu učestalost ozbiljnih kongenitalnih malformacija, ako je majka imala dobru i stabilnu glikoregulaciju pre koncepcije. Učestalost takvih malformacija je bila praktično kao u one dece čije majke nisu imale dijabetes. Takođe se redukuje rizik i od spontanih abortusa i pogoršanja dijabetesnih komplikacija.⁵

Takođe je važno da se pre koncepcije izvrši tačna procena postojećih komplikacija dijabetesa i proceni rizik da se one tokom trudnoće pogoršaju.

C

Pre trudnoće se preporučuje da se žene sa dijabetesom podvrgnu multidisciplinarnom ispitivanju radi procene postojanja komplikacija dijabetesa.

Trudnoća se kod žena sa dijabetesom mora da planira kako bi se koncepcija postigla u skoro normalnim uslovima regulacije dijabetesa. Zato je neophodno da svi zdravstveni radnici koji su u kontaktu sa ženama u fertilnom periodu a koje imaju dijabetes, upozoravaju na značaj pre koncepcijskog regulisanja bolesti i kontrole komplikacija.

Takođe je važno da se od početka trudnoće uspostavi kontakt sa lokalnim porodilištem, kako bi lekari bili upoznati da žena koja planira trudnoću ili je već trudna ima dijabetes.

7.4. Tretman tokom trudnoće u žena sa dijabetesom

Ishrana trudnica sa dijabetesom

Svim ženama sa dijabetesom koje planiraju trudnoću ili su već trudne treba obezbediti dodatne informacije o značaju pravilne ishrane tokom trudnoće, ne samo radi dobre regulacije dijabetesa, već i zbog normalnog razvoja ploda. Tako je pokazano da nedostatak folata u ishrani može prouzrokovati defekte u razvoju nervnog sistema fetusa^{3,5}. I, II

B

Ishrana trudnica sa dijabetesom mora biti bogata složenim ugljenim hidratima, solubilnim dijetetskim vlaknima i vitaminima ali uz redukciju unosa zasićenih masnih kiselina. Savetuje se obavezno dodavanje 5 mg folata u prekoncepciji i do 12. nedelje trudnoće.

Značaj optimalne glikoregulacije tokom trudnoće

Optimalna glikoregulacija pre i tokom trudnoće je preduslov da se redukuje rizik za nastanak kongenitalnih malformacija, spontanih abortusa, makrosomije, hipoglikemija i respiratornog distres sindroma. Cilj je da se glikemija održava praktično u granicama normale ili vrlo blizu normale, ali bez uvećavanja rizika za nastanak hipoglikemija. To praktično znači da se glikemije održavaju između 4 i 7 mmol/L. Da bi se to postiglo potrebno je da se glikemije kontrolišu kod kuće 4-6 puta na dan pomoću glukometra.

Taj cilj se može ostvariti ako se primeni intenzivirana insulinska terapija sa 4 dnevne doze insulina ili kontinuiranim davanjem insulina pomoću insulinske pumpe^{4,5}. IV

D

Pre i tokom trudnoće žene sa dijabetesom bi trebalo da održavaju glikemije između 4 i 7 mmol/L. Intenzivirana insulinska terapija je najbolji način da se to postigne.

7.5. Komplikacije tokom trudnoće u žena sa dijabetesom

Kod žena sa dijabetesom se mogu javiti ginekološke komplikacije tokom trudnoće, ali one nisu specifične za dijabetes, mada se neke češće javljaju.

Trudnoća je u žena sa dijabetesom češće udružena sa hipertenzijom i rizikom od tromboembolija. Terapija je ista kao i kod žena koje nemaju dijabetes.

Metaboličke komplikacije

Tokom trudnoće hipoglikemije su česte, naročito one neprepoznate. Ketoacidoze se mnogo brže razvijaju. Zato članovi porodice moraju biti edukovani da prepoznaju hipoglikemiju i da umeju da daju i.m. glukagon. Takođe je važno da i bolesnica i njena porodica prepoznaju ketoacidozu kako bi bila što pre podvrgnuta lečenju. Neobično je važno da postoji uspostavljen dobar kontakt sa lekarom koji prati dijabetes⁵. II

Mikrovaskularne komplikacije

Dijabetesna retinopatija i nefropatija se mogu pogoršati tokom trudnoće. Tako su neka ispitivanja pokazala da tokom trudnoće dolazi do pogoršanja retinopatije u 77%, dok je kod 22% potrebno da se primeni panretinalna fotokoagulacija. Na progresiju retinopatije posebno nepovoljno utiče hiperglikemija u prvom trimestru trudnoće kao i hipertenzija^{2,3,5}. II

C Pregled očnog dna je obavezan pre trudnoće i u svakom trimestru. Striktna kontrola glikemija i tenzije je neophodna da bi se sprečila progresija.

Postoji jasna povezanost izmedju lošeg ishoda trudnoće i postojanja nefropatije u žena sa dijabetesom. Proteinurija se pogoršava tokom trudnoće, ali se tri meseca posle porodjaja obično vraća na vrednosti koje su bile pre trudnoće.

Pogoršanje hipertenzije ako je postojala pre trudnoće ili pojava de novo hipertenzije u toku trudnoće kod žena sa dijabetesom se javlja u 40-75%. Ovo se dešava kako kod incipijentne dijabetesne nefropatije (stadijum sa mikroalbuminurijom) tako i kod žena sa manifestnom nefropatijom. Sve to može biti uzrok razvoja preeklampsije.

C Hipertenzija u žena sa dijabetesom tokom trudnoće se mora regulisati striktno, jer se tako štite i bubrezi. U terapiji se ne predlaže primena ACE inhibitora. Predlaže se primena metil-dope, labetalola i nifedipina.

7.6. Praćenje ploda tokom trudnoće u žena sa dijabetesom

Tokom trudnoće žena sa dijabetesom, neophodan je stalni monitoring razvoja ploda zbog visokog rizika po plod. Ako majka ima dijabetesne komplikacije, rizik po plod je veći, posebno ako postoji dijabetesna nefropatija ili ako se razvije preeklampsija^{2,3}. III

Ehsonografsko praćenje ploda omogućava da se proceni starost ploda, njegov porast kao i da se proverava da li postoje kongenitalne malformacije. Minimum praćenja je da se u trećem trimestru nedeljno klinički i kardiografski prati plod. Majka se upozorava da prati pokrete bebe i da obavezno prijavi lekaru ako se beba ne pokreće.

7.7. Praćenje žene sa dijabetesom tokom porodjaja

U proseku se porodjaj kod žena sa dijabetesom očekuje u 40. nedelji trudnoće. Nije jasno još koje je to najbolje vreme za porodjaj kod žena sa dijabetesom, već se termin individualno procenjuje. Žene sa dijabetesom su sa rizikom od prevremenog porodaja, a porodjaj se dosta često završava carskim rezom.

Carski rez se preporučuje ako je dete teže od 4.5kg.

Tokom porodjaja ženi se daje infuzija insulina i glukoze radi održavanja glikemije izmedju 4 i 7 mmol/L. Progresija porodjaja se i kod žena sa dijabetesom prati na isti način kao i kod nedijabetičarki, ali je neophodno da se porodja u bolnici u prisustvu iskusnog akušera i interniste ili dijabetologa^{4,5}. II,IV

7.8. Novorođenče majke sa dijabetesom

Veoma je važna nega novorođenog deteta čija je majka dijabetičar, jer se mogu javiti komplikacije. Dete mora da pregleda pedijatar odmah po rođenju. Obavezna je kontrola glikemije u novorođenčeta čija je majka dijabetičar, jer ono može imati hipoglikemiju. Hipoglikemija je ako je glikemija manja od 2.6 mmol/L. Rano hranjenje novorođenčeta se predlaže kako bi se kod njega izbegla hipoglikemija.

B

Preporučuje se dojenje novorođenčeta čija je majka dijabetičar, ali majci je neophodna pomoć oko hranjenja bez obzira da li bebu doji ili ne.

7.9. Nega posle porođaja

Posle porođaja kod žena sa dijabetesom se pored iscrpljenosti može destabilizovati dijabetes, je nije uzimala hranu tokom samog porođaja kao i zbog velikog fizičkog naprežanja. Zato je potrebna revizija predhodne terapije i korigovanje doza insulina ako ga je primala.

Ako je žena imala GD neophodno je retestiranje glikoregulacije.

8. HIRURŠKA INTERVENCIJA I DIJABETES

N.M.Lalić

U pacijenata sa dijabetesom, sprovođenje hirurške intervencije u opštoj anesteziji zahteva specifičan pristup.

Pre hirurške intervencije ove vrste važno je sagledati ne samo stanje glikoregulacije, acidobazno stanje i nivo elektrolita, nego i evaluirati parametre prisustva hroničnih komplikacija, naročito nefropatije, ishemijske bolesti srca, retinopatije i autonomne neuropatije.¹ U pogledu nivoa glikemije, hiruršku intervenciju treba obavezno odložiti samo u slučaju prisustva izrazite hiperglikemije i/ili ketoze.²

II,
III

U toku hirurške intervencije primenjuje se po pravilu intravenska infuzija glukoza-insulin-kalijum (GIK) za koju je pokazano da obezbeđuje stabilnost glikoregulacije i adekvatnu fleksibilnost terapije u sprečavanju hiper i hipoglikemija.³ GIK infuzija se primenjuje u svih pacijenata sa tipom 1 dijabetesa, bez obzira na tip hirurške intervencije i u većine pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, od uvođenja u anesteziju do ponovnog početka ishrane na usta posle intervencije. Izuzetak od primene GIK infuzije mogu činiti samo pacijenti sa tipom 2 dijabetesa koji su u stanju optimalne glikoregulacije, na nemedikamentnoj terapiji ili na terapiji oralnim agensima a planira se manja hirurška intervencija (trajanje 2 - 3h). U ovih pacijenata se savetuje prethodno prevođenje na kratkododelujuće agense i prekid terapije pre intervencije. U toku hirurške intervencije, vrednosti glikemije se prate prema posebnom algoritmu.⁴

II,
III

Posle hirurške intervencije, nakon početka ishrane per os, savetuje se prevođenje na višekratne pojedinačne doze kratkododelujućeg insulina u toku dana pre uspostavljanja stalne terapije.⁵

III

B U pacijenata sa dijabetesom, u periodu pre hirurške intervencije treba preduzeti mere prema sledećim preporukama

Tabela 8.1. Priprema za hiruršku intervenciju u pacijenata sa dijabetesom

<p><i>Stanje glikoregulacije:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poželjne vrednosti: glikemija našte < 10 mmol/L, postprandijalno < 13 mmol/L HbA1c < 9% • Odložiti intervenciju: glikemija našte > 17 mmol/L <p><i>Stanje kasnih komplikacija:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nefropatija - Ishemijska bolest srca - Retinopatija - Neuropatija (autonomna)
--

B U pacijenata sa dijabetesom, u toku hirurške intervencije treba preduzeti mere prema sledećim preporukama

Tabela 8.2. Terapija u toku hirurške intervencije u pacijenata sa dijabetesom

<i>Pristup terapiji u toku hirurške intervencije</i>													
•	Neposredno pred uvođenje u anesteziju započeti infuziju glukoza-insulin-kalijum (GIK): 10% glukoza + KCl (10mEq): 100 ml/h + insulin 3 U/h												
•	Kontrola glikemija svakih 30 minuta uz modifikaciju insulina prema algoritmu:												
	<table border="0"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;"><i>Glikemija (mmol/L)</i></th> <th style="text-align: center;"><i>Insulin (jed/h)</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">< 4,4</td> <td style="text-align: center;">Stop</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4,4 - 5,5</td> <td style="text-align: center;">1,5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5,6 - 10,0</td> <td style="text-align: center;">3,0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10,1 - 13,9</td> <td style="text-align: center;">4,0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">> 14,0</td> <td style="text-align: center;">5,0</td> </tr> </tbody> </table>	<i>Glikemija (mmol/L)</i>	<i>Insulin (jed/h)</i>	< 4,4	Stop	4,4 - 5,5	1,5	5,6 - 10,0	3,0	10,1 - 13,9	4,0	> 14,0	5,0
<i>Glikemija (mmol/L)</i>	<i>Insulin (jed/h)</i>												
< 4,4	Stop												
4,4 - 5,5	1,5												
5,6 - 10,0	3,0												
10,1 - 13,9	4,0												
> 14,0	5,0												
•	Ciljne vrednosti glikemije u toku intervencije: 6-10 mmol/L												
•	U pacijenata sa tipom 2 dijabetesa u stanju zadovoljavajuće glikoregulacije na nemedikamentnoj terapiji ili na terapiji oralnim agensima u toku manjih intervencija (2-3h), može se umesto uvođenja GIK infuzije samo izostaviti redovna terapija												
•	GIK infuzija se nastavlja do početka ishrane per os.												

B

U pacijenata sa dijabetesom, posle hirurške intervencije treba preduzeti mere prema sledećim preporukama

Tabela 8.3. Terapija posle hirurške intervencije u pacijenata sa dijabetesom

<i>Pristup terapiji posle hirurške intervencije:</i>	
•	nastaviti infuziju insulina i glukoze i.v. sve do početka oralnog unosa hrane
•	prekinuti iv. infuziju insulina neposredno pre prvog obroka i započeti prvu dozu kratkodelujućeg insulina s.c.
•	dati četiri pojedinačne dnevne doze kratkodelujućeg insulina ili tri pojedinačne dnevne doze kratkodelujućeg insulina i jednu dozu srednjedelujućeg insulina s.c. u 22h do uspostavljanja redovne terapije.

9. EDUKACIJA U DIJABETESU

N. Kostić, R. Kocić, N.M.Lalić, M. Stefanović

Na timu za dijabetes je odgovornost da se osobama obolelim od dijabetesa (tipa 1 i tipa 2) obezbedi odluka o promeni načina života kako bi se doprinelo boljem lečenju i odlaganju komplikacija dijabetesa.

Dijabetičar treba da stekne znanje o različitim problemima koji se javljaju u toku šećerne bolesti, da promeni navike i da pokaže sopstvenu odgovornost. Edukacija je posebno važna kada se radi o navikama kao što su pušenje, nedostatak fizičke aktivnosti, navike u ishrani, alkohol i dr.

Ovo su istovremeno i faktori rizika za razvoj kako makrovaskularnih tako i mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Takodje i neprihvatanje bolesti u psihološkom smislu kao i depresivne reakcije mogu doprineti pogoršanju šećerne bolesti.

Iznete preporuke su bazirane na rezultatima velikih studija, referencama ne starijim od 10 godina, uz uvažavanje lokalne kulturne specifičnosti i nacionalnog programa zaštite zdravlja osvrtnom na lokalizaciju procedure prema nivou pružanja zdravstvene zaštite.^{1,2}

9.1. Postupci edukacije

- Česti kontakti sa profesionalnim osobljem dovode do poboljšanja lečenja²
- Praćenje pacijenata i promene ponašanja dovode do poboljšanja metaboličke kontrole^{3,4}
- Kompjuterski programi edukacije dali su dobre rezultate^{5,6}
- Psihološke metode pokazale su povećanje motivacije i pozitivne promene ponašanja

I,
III

A Postupci bazirani na teorijskim modelima, na osnovu znanja dali su bolje rezultate.

B Edukacioni programi koji uključuju korišćenje kompjutera i telefona mogu se koristiti u multidisciplinarnom pristupu.

Redosled postupaka:

- Utvrditi prethodno pacijentovo znanje, ponašanje, navike i težnju da se poboljša zdravlje.⁷
- Omogućiti primenu edukacionog programa kroz konsultacije (direktne, telefonske)
- Korišćenje publikacija, kompjuterskih programa edukacije i dr. izvora^{1,2,7}
- Aktivna politika dijabetološke službe²
- Obezbediti dovoljno rezultata iz brojnih studija
- Predvideti samozbrinjavanje onih sa kognitivnim i psihičkim poremećajima

Procena rezultata edukacije vrši se analiziranjem poznavanja dijabetesa:

- Poznavanja (bolesti, kada je u pitanju posao, hobiji, putovanja)
- Demonstriranja (davanje insulina, nega stopala)
- Motivacija pacijenata (menjanje navika, samokontrola)
- Rezultata koji objektivno prikazuju stanje glikoregulacije (glikemija, lipidi, promene u težini, HbA1c).

Lokalizacija nivoa zdravstvene zaštite:

- Primarni nivo-sprovodjenje edukacije zdravstvenih radnika, dijabetičara i članova njihovih porodica (rad u maloj grupi)^{8,9}
Sprovodi i zdravstveno vaspitni rad sa stanovništvom
- Sekundarni nivo (isto kao i prethodni samo sprovodi edukaciju, pored zdravstvenih radnika i psihologa, socijalnih radnika, dijetetičara i dr.)
- Tercijarni nivo (isto kao i prethodna dva uz donošenje potrebnih doktrina).

Do sada nema evidencije da postoji prednost u sprovođenju edukacionih programa na sekundarnom i tercijarnom u odnosu na primarni nivo.

9.2. Samokontrola

Teško je zauzeti jasne stavove na osnovu literature jer su sprovedene studije uglavnom multifaktorijalne. Smatra se da je samokontrola glikemije efektivna kod tipa 1 dijabetesa.¹⁰

Samokontrola se savetuje zbog:

- Edukacije vezane za efekte dijeta i fizičke aktivnosti na glikemiju
- Postizanja adekvatne kontrole glikemije
- Poremećaja u zdravstvenom stanju koji uzrokuju promene glikemije
- Podešavanja insulinske doze (slučajevi hipoglikemije i hiperglikemije)

Neophodna je procena znanja i samotestiranja pacijenta:

- Rezultatima HbA1c
- Poređenjem sa rezultatima dobijenim na kontrolnim pregledima
- Provera preko vođenja dnevnika

Lokalizacija nivoa zdravstvene zaštite:

- Na primarnom nivou sprovodi se edukacija samokontrole glikemije, glikozurije, acetonurije, mikroalbuminurije-test trake
- Na sekundarnom nivou sprovodi se edukacija (posebni terapijski postupci, petodnevni tečaj)
- Na tercijarnom nivou obavlja se stručni nadzor nad ustanovama primarne i sekundarne zdravstvene zaštite.

9.3. Kvalitet života i depresija

Kvalitet života i depresija su veoma značajni faktori u borbi pacijenta sa njegovom bolešću.^{11,12}

- Depresija je mnogo češća u dijabetičara, doprinose joj komplikacije i utiče na glikoregulaciju.^{13,14}
 - Terapija antidepresivima (selektivnim inhibitorom serotonina-SSRI) se pokazala korisnom kod dijabetičara.^{15,16}
 - Kognitivna bihevioralna terapija je takodje efektivna, ali u manjoj meri kod onih sa komplikacijama.^{16,17}
- I, III

B

U sprovođenju edukacije mora računati sa prisustvom depresije kod dijabetičara za koju se preporučuje terapija selektivnim inhibitorima serotonina

B

U edukaciji potrebno je uzeti u obzir da stresni događaji mogu imati negativan uticaj na metaboličku kontrolu

9.3.1. Kvalitet života

- Hipoglikemija utiče na kvalitet života¹⁸

B

Pacijenti moraju biti obučeni da izbegnu tešku hipoglikemiju

9.4. Prekid pušenja

Pušenje spada u faktore rizika za kardiovaskularne bolesti, ali nije potvrđeno da utiče na kontrolu glikemije.

- Grupna bihevioralna terapija je korisnija u odnosu na savet¹⁹
- I

A

Edukatori pre svega treba da savetuju dijabetičare da prekinu sa pušenjem

- Terapija zamene nikotinom je efikasna, naročito u ozbiljnih pušača, za šta je potrebno oko 8 nedelja²⁰.
- I

B

Terapija zamene cigareta nikotinskim flasterima je najčešće korišćena u onih sa više od 15 cigareta dnevno

- Ostali vidovi lečenja mogu biti bupropion, klonidin, ukoliko nema kontraindikacija, ili akupunktura. Zbog čestog povratka cigaretama preporučuje se kontinuirano praćenje^{20,21}.
- I, II

B

Kod svih pacijenata obezbediti kontinuitet praćenja efekata edukacije u vezi prekida pušenja

- Na svim nivoima zdravstvene zaštite preduzimati navedene mere.

9.5. Vežbanje i fizička aktivnost

- Fizička aktivnost je značajna u prevenciji tipa 2 dijabetesa.²² | III

B Svim dijabetičarima treba savetovati umerenu fizičku aktivnost (pr. šetnje) kao trajnu naviku.

U odnosu na fizičku aktivnost postoje 2 pristupa ili umerena svakodnevna aktivnost ili veća aktivnost tri puta nedeljno.²³ | IV

C Preporuka je fizičku aktivnost prilagoditi individualno.

- Kod dijabetičara na insulinu mora se voditi računa o izbegavanju hipoglikemije. Takođe i dijabetičari na preparatima sulfonilureje moraju voditi računa o hipoglikemiji.²⁴ | III

9.6. Način ishrane

Zdrava ishrana je važna kako u programima prevencije tako i pri lečenju dijabetesa. Dokazano je da se dijabetesnom detetom postiže željena težina, uspostavlja metabolička kontrola, eliminišu faktori rizika za koronarnu bolest.^{25,26} | IV

B U svih gojaznih osoba treba obezbediti primenu edukativnog programa za korekciju gojaznosti nemedikamentnim i medikamentnim tretmanom u cilju redukcije rizika za dijabetes.

Edukativni program treba da obezbedi osnovu za primenu:

- nemedikamentnog tretmana u vidu korekcije navika u ishrani i fizičkoj aktivnosti, vodeći računa o motivaciji pacijenta.²⁷⁻²⁹
- medikamentnog tretmana (npr. inhibitor crevne lipaze, orlistat) u uslovima nedovoljnog efekta tretmana ishranom i fizičkom aktivnošću.³⁰ | VI

Lokalizacija nivoa zdravstvene zaštite:

- Na primarnom nivou sprovodi se individualna edukacija
- Na sekundarnom i tercijarnom nivou edukuju se različiti profili stručnjaka kao što su dijetetičari
- Na tercijarnom nivou izradjuju se doktrinarni stavovi o primeni dijete

9.7. Alkohol

Svi dijabetičari moraju biti svesni povećanog kalorijskog unosa u toku konzumiranja alkohola i uticaja unošenja alkohola na pojavu hipoglikemije.³¹ | IV

B

Dijabetičari mogu konzumirati do 3 jedinice alkohola bez neželjenih efekata, a u slučaju fizičke aktivnosti moraju biti svesni povećanog rizika od hipoglikemije.

Literatura:

1. DEFINICIJA, DIJAGNOZA I PODELA DIJABETESA

1. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Geneva, World Health Organization, 1980:8-12 (WHO Technical Report Series, No. 646).
2. WHO Study Group on Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1985 (WHO Technical Report Series, No. 727).
3. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes, provisional report of WHO Consultation. *Diabet Med* 1997, 15:539-544.
4. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000, 23 (Suppl 1).
5. The Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998, 21 (Suppl. 2): B1- B167.
6. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002, 25: S5-S 20.

2. TERAPIJA DIJABETESA

1. Moss SE, Clein R, Clain BEK, et al: The association of glycemias and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Int Med* 1994; 154: 2473-2479
2. Skyler JS (Ed): Medical Management of Type 1 diabetes. 3rd Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998
3. The Diabetes control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986
4. The Diabetes control and Complications Trial Research Group: Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes control and Complications Trial. *JAMA* 1996; 276:1409-1415
5. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA et al: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25: S136-138
6. American Diabetes Association: Diabetes mellitus and Exercise (Position Statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl 1): S64-S68
7. Standards for medical care for patients with diabetes mellitus. Position Statement, American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations, *Diabetes care* 2002; 25 (Suppl 1): S33-S49
8. A desktop guide to type 1 diabetes mellitus. IDF, European Diabetes Policy Group, 1998
9. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JV et al.: Long-term metabolic control with insulin pump therapy. *N Engl J Med* 1995; 313:465-468
10. Bode BW, Steed RD, Davidson PC: Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 324-327
11. Saudek CD, Duckworth WC, Giobbie-Hurder A, et al.: Implantable insulin pump vs multiple-dose insulin for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*, 1996; 276: 1322-1327
12. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Starck T: Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997, 46: 440-443
13. Insulin administration. Position Statement, American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations, *Diabetes care* 2002; 25 (Suppl 1): S112-S115
14. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DER: Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes mellitus (Technical Review). *Diabetes Care*, 2000; 23: 112-116
15. Pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. Position Statement, American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations, *Diabetes care* 2002; 25 (Suppl 1): S111
16. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R.: Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-93
17. Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ et al: The Dutch College of general practitioners (NHG) standard for type 2 diabetes mellitus guidelines for type 2 diabetes care. *Huisarts en Wetenschap* 1999; 42: 67-84

18. Alberti KGMM, Gries FA, Jervell J et al: European NIDDM Policy Group. A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): an update. *Diabet Med* 1994;11: 899-909
19. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW et al: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325: 147-152
20. 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). *The Lancet* 1998; 352: 837-853
21. Harrower ADB: Comparison of efficiency, secondary failure rate and complications of sulphonylureas. *J Diab Compl* 1994; 8: 201-203
22. Zimmerman BR (Ed): Medical management of type 2 diabetes. 4th ed, Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998
23. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998; 352: 854-865
24. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM: Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in type 2 diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996; 156: 259-264
25. Yki-Jarvinen H, Rysy L, Nikkila K et al: Comparison of bedtime insulin regimens in type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1999; 130: 389-396
26. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. IDF, European Diabetes Policy Group, 1998/1999
27. The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive summary of the third report of the NCEP. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
28. Haffner SM: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1998; 21: 160-178
29. Aruz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes mellitus (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25: 134-147
30. Ravid M, Lang R, Rachmani R et al: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-289

3. AKUTNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA - DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA

3.1. Dijabetesna ketoacidoza

1. Grimaud D, Levraut J: Acute postoperative metabolic complications of diabetes. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67: 263-270.
2. Jabbour SA, Miller JL: Uncontrolled diabetes mellitus. *Clin Lab Med* 2001; 21: 99-110.
3. Schmitz K: Providing the best possible care: an overview of the current understanding of diabetic ketoacidosis. *Aus Crit Care* 2000; 13: 22-27.
4. Magee MF, Bhatt BA: Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin* 2001; 17: 75-106.
5. Laffel L.: Sick-day management of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 707-723.
6. Laffel J.: Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application monitoring to diabetes. *Diab Metab Res* 1999; 15: 412-426.
7. Alberti KGMM.: Low dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1367-1376.
8. Krentz AJ.: Diabetes, Churchill Livingstone 2000, 168-185.
9. Bruyette DS.: Diabetic ketoacidosis. *Semin Vet Med Surg* 1997; 12: 239-247.
10. Krishna J.: Recent advance in management of diabetic ketoacidosis. *Indian J Pediatr.* 1997; 64: 27-32.
11. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, Bertrand JC.: Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 1999; 27: 2690-2693.
12. Edge JA.: Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we now nearer finding a cause? *Diab Metab Res Rev* 2000; 16: 316-32.

3.1.1. Dijabetesna ketoacidoza kod dece i mladih osoba

1. Zdravković D, Milenković T, Rajić V.: Registar dece i omladine s dijabetesom melitusom tip 1 u Srbiji, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", 2001.

2. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A.: Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB Study. *Diabetologia* 2001; 44:B75-80.
3. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA.: Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group. *Diabetologia* 1994; 37:70-4.
4. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK: Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child* 1996; 75:410-5.
5. ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist-Netherlands: Medical Forum International, 2000.
6. Edge JA, Dunger DB: Diabetic ketoacidosis: what is safe and effective treatment. *Bailliere's Clinic Paediatr* 1996; 4:707-27.
7. Hale PM, Rezvani I, Braunstein AW, Lipman TH, Martinez N, Garibaldi L: Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. *Acta Paediatr* 1997;86:626-31.
8. Rosenbloom AL, Hanas R: Diabetic ketoacidosis (DKA): treatment guidelines. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:261-6.

3.2. Laktatna acidoza

1. Mizock BA: Controversies in lactic acidosis. *JAMA* 1987; 258: 497-501.
2. Frommer JP: Lactic acidosis. *Med Clin N Am* 1983; 67: 815-829.
3. Lalau JD, Andrejak M, Moriniere P: Haemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetes treated with metformin. a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Toxicol*. 1989; 27: 285-288.
4. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG: A controlled clinical trial of dichloroacetate for the treatment of lactic acidosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1564-1569.
5. Luff FC: Lactic acidosis update for critical care clinicians *J Am Soc Nephrol*. 2001; 17: 15-19.
6. Mizock BA: The hepatosplanchnic area and hyperlactatemia. A tale of two lactates. *Crit Care Med* 2001; 29: 447-449.
7. Lalau JD, Race JM: Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabet Obes Metab*. 2000; 3: 131-137.
8. Forsythe SM, Schmidt GA: Sodium bicarbonate treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000; 117: 260-267.
9. Kierdorf HP, Leue C, Arns S: Lactate or bicarbonate buffered solutions in continuous extracorporeal renal replacement therapies. *Kidney Int* 1999; 72: S32-S36.
10. Krentz AJ: *Diabetes*, Churchill Livingstone 2000, 188-191.

3.3. Dijabetesno neketogeno hiperosmolalno stanje

1. Kreintz AJ: *Diabetes* Churchill Livingstone, Toronto 2000, 185-188
2. Ockert DB, Hugo JM: Diabetic complications with special anaesthetic risk. *S Afr J Surg*. 1992 Sep;30(3):90-4
3. Berger W, Keller U: Treatment of diabetic ketoacidosis and non-ketotic hyperosmolar diabetic coma. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1992 Jan; 6(1):1-22.
4. Lin JJ, Chang MK: Hemiballism - hemichorea and non-ketotic hyperglycaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57(6): 748-50.
5. Ramsay LE, Jackson PR: Diabetes, impaired glucose tolerance and insulin resistance with diuretics. *EurHeart J*. 1992; 13 Suppl G:68-71.
6. Levine SN, Sanson TH: Treatment of hyperglycaemic hyperosmolar non-ketotic syndrome. *Drugs*. 1989 Sep; 38(3): 462-72.
7. Luyckx A: The role of glucagon in hyperglycemia *DiabeteMetab*. 1975; 1(3): 201-8.

3.4. Hipoglikemija u dijabetesu

1. McAulay V, deary IJ, Frier BM: Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001, 18: 690-705.
2. Frier BM: Hypoglycaemia and cognitive functions in diabetes. *Int J Clin Pract*. 2001, 123: 30-37.
3. Krentz AJ: *Diabetes*, Churchill Livingstone 2000, 156-168
4. Marks V, Teale JD: Hypoglycaemic disorders. *Clin Lab Med* 2001, 21: 79-97.
5. Rosenstock J: Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations. *Drug Aging* 2001; 18: 31-44.
6. Purmotabed G, Kitabchi AE: Hypoglycaemia. *Obst. Gynecol. Clin North Am*. 2001; 28: 383-400
7. Quinn L: Diabetes emergencies in the patients with type 2 diabetes. *Nurs Clin North Am*. 2001; 36: 341-360.

8. Brun JF, Dumortier M, Fedou C, Mercier J: Exercise hypoglycaemia in nondiabetic subjects. *Diabet Metabol* 2001; 27: 92-106.
9. Lerman IG, Wolfsdorf JI: Relationship of nocturnal hypoglycaemia to daytime glycaemia in IDDM. *Diabetes Care* 1988; 11: 636-642.
10. Muhlhauser I, Berger M, Sonnenberg G: Incidence and management of severe hypoglycaemia in 434 adults with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1985; 8: 268-273.

3.4.1. Hipoglikemija kod dece i mladih osoba

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
2. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P: Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diab Med* 1997; 14:919-28.
3. Ludvigsson J, Nordfeldt S: Hypoglycaemia during intensified insulin therapy of children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; suppl 1:159-66.
4. Nordfeldt S, Ludvigsson J: Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1999; 88:1184-93.
5. ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist-Netherlands: Medical Forum International, 2000.

4. HRONIČNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA - SPECIFIČNOSTI DIJAGNOSTIKE I TERAPIJE

4.1. Dijabetesna oboljenja oka

1. Böker T.: Diabetic Retinopathy: Overview and Epidemiological Approach. *Focus on Diabetic Retonopathy* 1995; 2:57-8
2. Trautner C., Icks A., Haastert B., Plum F., Berger M.: Incidence of blindness in relation to diabetes. A population-based study. *Diabetes Care* 1997; 20:1147-53
3. Rhatigan MC., Leese GP., Ellis J., Ellingford A., Morris AD., Newton RW., Roxburgh ST.: Blindness in patients with diabetes who have been screened for eye disease. *Eye* 1999; 13:166-9
4. Comack TG., Grant B., Macdonald MJ., Steel J., Campbell IW: Incidence of blindness due to diabetic eye disease in Fife 1990-9. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:354-6
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. *New Engl J Med* 1993; 329:977-86
6. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:874-86
7. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:36-51
8. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes:(UKPDS 38). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:703-13
9. Klein R., Klein BE., Moss SE., Davis MD., DeMets DL.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:527-32
10. Klein R., Klein BE., Moss SE., Davis MD., DeMets DL.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:520-6
11. Mathiesen ER., Ronn B., Storm B., Foght H., Deckert T.: The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med* 1995; 12:482-7
12. Savage S., Estacio RO., Jeffers B., Schrier RW.: Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19:1243-8
13. Davis MD., Fisher MR., Gangnon RE., Barton F., Aiello LM., Chew EY., et al: Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:233-52
14. Klein BE., Moss SE., Klein R.: Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13:34-40
15. Klein R., Klein BE., Moss SE.: Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984; 91:1-9

16. Leske MC., Wu SY., Hennis A., Connell AM., Hyman L., Schachat A.: Diabetes, hypertension and central obesity as cataract risk factors in a black population. The Barbados Eye Study. *Ophthalmol* 1999; 106:35-41
17. Rowe NG., Mitchell PG., Cumming RG., Wans JJ.: Diabetes, fasting blood glucose and age related cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2000; 7:103-14
18. Klein BE., Klein R., Lee KE.: Diabetes, cardiovascular diseases, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age-related cataract and progression of lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:782-90
19. Stratton IM., Adler AI., Neil HA., Matthews DR., Manley SE., Cull CA., et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 2000; 321:405-412
20. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998; 352:837-53
21. Wang PH., Lau J., Chalmers TC.: Meta-analysis of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993; 341:1306-9
22. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998; 352:854-65
23. Chaturvedi N., Sjoliei AK., Stephenson JM., Abrahamian H., Keipes M., Castellarin A., Rogulja-Pepeonik Z., Fuller JH.: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351:28-31
24. Kohner EM., Aldington SJ., Stratton IM., Manley SE., Holman RR., Matthews DR., Turner RC.: United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30:diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998;116:297-303
25. Bonney M., Hing SJ., Fung AT., Stephens MM., Fairchild JM.,Donaghue KC., et al: Development and progression of diabetic retinopathy:adolescents at risk. *Diabet Med* 1995; 12:967-73
26. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy. Preferred Practice Pattern by the American Academy of Ophthalmology. 1994
27. Taylor R.: Practical community screening for diabetic retinopathy using the mobile retinal camera: report of 12 centre study. British Diabetic Association Mobile Retinal Screening Group. *Diabet Med* 1996; 13:946-52
28. British Diabetic Association.Retinal photography screening for diabetic ey disease. A British Diabetic Association Report 1997. London:BDA
29. The Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for diabetic retinopathy. London: The College; 1997.
30. Hutchinson A., McIntosh A., Peters J., O'Keefe C., Khunti K., Baker R., et al: Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy-a systematic review. *Diabet Med* 2000; 17:495-506
31. Kinyoun J., Barton F., Fisher M., Hbbard L., Aiello L., Ferris F.: Detection of diabetic macula edema. Ophthalmoscopy versus photography-Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmol* 1989; 96:746-50
32. Diabetic Retinopathy Study Research Group. DRS group 8: photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981; 88:583-600
33. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no.4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. In *Ophthalmol Clin* 1987; 27:265-72
34. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy. Preferred Practice Pattern by the American Academy of Ophthalmology. San Francisco 1993
35. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy. ETDRS Report no.9. *Ophthalmology* 1991;5:766-785
36. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no.1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1796-1806
37. Olk RJ. Modified grid argon(blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1986; 93:938-950
38. Murphy RP., Egbert PR.: Regression of iris neovascularization following panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:700-2
39. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5.*Arch Ophthalmol* 1990; 108:958-64
40. Yamamoto T., Akabane N., Takeuchi S.: Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *American Journal of Ophthalmology* 2001; 132:369-377
41. Tachi N., Ogino N.: Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema in cases of diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 1996; 122:258-260

42. Pendergast SD., Hassan TS., Williams GA., Cox MS., Margherio RR., Ferrone PJ., et al: Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *American Journal of Ophthalmology* 2000; 130:178-186
43. Early vitrectomy for severe vitreous haemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1644-52
44. Dowler JG., Hykin PG., Lightman SL., Hamilton AM.: Visual acuity following extracapsular cataract extraction in diabetes: a meta-analysis. *Eye* 1995; 9:313-7
45. Chew EY., Benson WE., Remaley NA., Lindley AA., Burton TC., Csaky K., et al: Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no.25. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1600-6
46. Jaffe GJ., Burton TC., Kuhn E., Prescott A., Hartz A.: Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:448-56

4.2. Dijabetesna oboljenja bubrega i urinarnog trakta

1. American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy (Position Statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl. 1): S85-S89
2. Gilbert RE, Cooper ME, McNally PG et al: Microalbuminuria: prognostic and therapeutic implications in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1994; 11: 636-45
3. Anderson S, Tarnow L, Rossing P et al: Renoprotective effect of angiotensin receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 601-606
4. The DCCT Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Kidney Int* 1995; 47: 1703-1720
5. Sano T, Hotta N, Kawamura T et al: Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive Type 2 diabetic patients: result of 4-year, prospective, randomized study. *Diabetic Med* 1996; 13: 120-124
6. Laffel LMB, McGill JB, Ganc DJ, and the North American Microalbuminuria Study Group (NAMSG): The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 1995; 99: 497-504
7. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869

4.3. Kardiovaskularna oboljenja u dijabetesu

4.3.1. Ishemijska bolest srca

1. ADA: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 1)
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
3. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13
4. 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). *The Lancet* 1998; 352:837-53
5. Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents: Treatment recommendations of the National Cholesterol Education Program Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*; 1992, 89 (Suppl): 525-584

4.3.2. Cerebrovaskularna bolest

1. Standl E, Stiegler H, Janka HU: Cerebral and peripheral vascular disease. In Mongensen CE, Standl E: *Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications*, de Gruyter, BERNIN-New York, 1989, 169-198.
2. Zimmerman BR (ed): *Medical Management of Type 2 Diabetes*, 4d ed., Alexandria VA, American Diabetes Association, 1998.

3. UKPDS Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998, 352-837.
4. UKPDS Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38, BMJ* 1999, 317-708.
5. HOPE Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO HOPE substudy. *Lancet* 2000, 355: 253-259.

4.3.3. Periferna vaskularna boleť

1. Lopes-Virella MF: Peripheral vascular disease. In Marshall SM and Home PD (eds) *The Diabetes Annual/8*, Elsevier Science BV, 1994, 365-387.
2. American Diabetes Association: *Clinical Practice Guidelines 2000*. *Diabetes Care* 22 (Suppl): S1.
3. American Diabetes Association: *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, 3rd ed, HS Lebovitz (ed), Alexandria VA, American Diabetes Association, 1998.

4.3.4. Dijabetesno stopalo

1. Boulton A.J.M.: Foot problems in patients with diabetes mellitus. In: Pickup J.H., Williams G. *Textbook of Diabetes*. Oxford, Blackwell Science, 1997; 58.1-20.
2. Edmonds M., Foster A.V.M.: Diabetic foot. In: Shaw K.M. *Diabetic complications*. Chichester, John Wiley and Sons, 1996;149-78.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Management of Diabetes. Royal College of Physicians, Edinburgh, 2001.
4. American Diabetes Association, *Clinical Practice Recommendations 2002*. *Diabetes Care*, 25;1:69-70.

4.3.5. Hipertenzija

1. American Diabetes Association, *Clinical Practice Recommendations 2002*. *Diabetes Care*, 25;1:69-70.
2. UKPDS Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38, BMJ* 1999, 317-708.
3. HOPE Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO HOPE substudy. *Lancet* 2000, 355: 253-259.
4. Mathiesen ER., Ronn B., Storm B., Foght H., Deckert T.: The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med* 1995; 12:482-7

4.4. Dijabetesne neuropatije

1. Azulay JP, Pouget J.: Diabetic neuropathies, PMID: 11795122 (PubMed – indexed for MEDLINE).
2. King RH: The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol Pathol* 2001.Dec; 54(6): 400-8;
3. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA: Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44(11): 2973.
4. Young MJ, Boulton AJM, Macleod: A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150-4.
5. St Vincent Declaration Primary Care Diabetes Group Approved Guidelines for Type 2 Diabetes, 1999.
6. Jensen PG, Larson JR.: Management of painful diabetic neuropathy, *Drugs Aging* 2001; 18(10): 737-49.
7. Vinik AI, Erbas T.: Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001 Nov; 68(11): 928-30, 932, 934-44.
8. Jagodzinski L, Sielanczyk A, Ciesiolka A: The analysis of heart rate variability as non-invasive method of cardiovascular system assessment. *Waid Lek* 2001; 54 (9-10):551-5.

4.5. Druga hronična oboljenja povezana sa dijabetesom

1. Johnson C.L.W.: Infection and diabetes mellitus. In: Pickup J.C., Williams G.: *Textbook of diabetes*. Sec. Ed., Oxford, Blackwell Science, 1997:70,1-13.
2. Sharpe G.R.: The skin in diabetes mellitus. In: Pickup J.C., Williams G.: *Textbook of diabetes*. Sec. Ed., Oxford, Blackwell Science, 1997:62,1-12
3. Forgas S.: Bone and rheumatic disorders in diabetes mellitus. In: Pickup J.C., Williams G.(eds) *Textbook of diabetes*. Sec. Ed., Oxford, Blackwell Science, 1997:63,1-12

5. DIJABETES MELITUS KOD DECE I MLADIH OSOBA

1. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355:873-6.
2. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist: Medical Forum International; 2000.
3. Vlajinac HD, Bojović BM, Šipetić S, et al.: Insulin dependent diabetes mellitus: incidence in childhood in Belgrade 1982-92. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49:107-8.
4. Zdravković D, Milenković T, Rajić V.: Registar dece i omladine s dijabetesom melitusom tip 1 u Srbiji, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", 2001.
5. Fagot-Campagna A, Narayan KM, Imperatore G.: Type 2 diabetes in children. *BMJ* 2001; 322:377-8.
6. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS.: Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345:971-9.
7. Langg S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C.: Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study *BMJ* 1995; 311: 655-99.
8. Langg S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C.: Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994; 83: 849-53.
9. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A.: Geographical variation of presentation at diagnosis of Type I diabetes in children: the EURODIAB Study. *Diabetologia* 2001; 44:B75-80.
10. Dorchy H.: Insulin regimens and insulin adjustments in diabetic children, adolescents and young adults: Personal experience. *Diabetes Metabolism* 2000; 26:500-7.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
12. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM.: Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr* 1998; 132:790-4.
13. Jones CA, Leese GP, Kerr S, Bestwick K, Isherwood DI, Vora JP, et al. Development and progression of microalbuminuria in a clinic sample of patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998; 78:518-23.
14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125:177-88.
15. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, et al.: Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22:495-502.

6. DIJABETES U STARIJIH OSOBA

1. Stout R.W.: Old age and diabetes mellitus. In: Pickup J.H., Williams G. *Textbook of Diabetes*. Oxford, Blackwell Science, 1997; 74.1-11
2. American Diabetes Association, *Clinical Practice Recommendations* 2002. *Diabetes Care*, 25;1:46.
3. Stević R., Davidović M., Milanović P.: Diabetes mellitus. In: Gerijatrija. Ed. Davidović M. Medicinski fakultet u Beogradu, poslediplomska katedra za gerijatriju, Klub NT, 1998:177-184.

7. DIJABETES I TRUDNOĆA

1. World Health Organization : *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech.Rep.Ser., no 727).
2. *Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 1998, 21: (Suppl.2): B1-B167.
3. American Diabetes Association: *Position Statement: Gestational Diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 1986, 9: 430-431.

4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care 2002, 25: S5-S20.
5. Molsted-Pedersen L and Damm P: How to organize care for pregnant diabetic patients. In Mogensen C, Standal E (eds): Concepts for the Ideal Diabetes Clinic., de Gruyter Walter, New York, 1995, 199-214.

8. HIRURŠKA INTERVENCIJA I DIJABETES

1. Hjortrup A, Sorensen C, Dyremose E et al: Influence of diabetes mellitus on operative risk. Br J Surg 1985; 72: 783-785
2. Alberti KGMM: Diabetes and surgery. Anesthesiology 1991; 74: 209-211
3. Podolsky S: Management of diabetes in the surgical diabetic patient. Med Clin N Am 1982; 66: 1361-1372.
4. Gill GV: Surgery in patients with diabetes mellitus. In: Textbook of Diabetes. Pickup J, Williams G (eds), 2nd Ed, The Blackwell Science Ltd., Oxford, 1997, Chapter 71, 71.1-71.7
5. Hirsh IB, McGill JB, Cryer PE et al: Perioperative management of surgical patients with diabetes mellitus. Anesthesiology 1991; 74: 346-359

9. EDUKACIJA U DIJABETESU

1. Scottish Intercollegiate guidelines Network management of Diabetes. A national clinical guideline November 2001.
2. A Desktop guide to Type 2 Diabetes mellitus IFD, Diabetic Medicine 1999 Vol 16 (september).
3. Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, Rothe G, Schulze J, Dude H, et al: Diabetes Intervention Study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM Diabetes.
4. Pedgett D, Mumford E, Hynes M, Carter R.: Meta-analysis of the effects of educational and psychosocial interventions on the management of diabetes mellitus. J Clin Epidemiol 1988;41:1007-30.
5. Glasgow RE, Toobert DJ, Hampson SE.: Effects of a brief office-based intervention to facilitate diabetes dietary self-management. Diabetes Care 1996;1:835-42.
6. Krishna S, Balas EA, Spencer DC, Griffin JZ, Boren SA.: Clinical trials of interactive. Computerized patient education: implications for family practice. Fam Pract 1997; 45:25-33.
7. Pudar G.: Kako živeti sa šećernom bolešću EASD.
8. Kinmonth AL, Woodcock A, Griffin S, Spiegel N, Campbell MJ.: Randomised controlled trial of patient centred care of diabetes in general practice: impact on current wellbeing and future disease risk. The Diabetes Care From Diagnosis Research Team. BMJ 1998;317:1202-8.
9. Adams CE, Cook DL.: The impact of a diabetes nurse educator on nurses knowledge of diabetes and nursing interventions in a home care setting. Diabetes Educator 1994; 20: 49-53
10. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R.: Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. Health Technol Assess 2000; 4: 1-93.
11. Talbot F, Nouwen A.: A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? Diabetes Care 2000; 23: 1556-62.
12. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Fenara N, Canonico S, Rengo F, Varricchio M.: Non-insulin-dependent diabetes mellitus is associated with a greater prevalence of depression in the elderly. The Osservatorio Geriatrico of Campania Region Group. Diabetes Metab. 1996; 22:314-8.
13. Bailey BJ.: Mediators of depression in adult with diabetes. Clin Nurs Res 1996; 5:28-42.
14. Lustman RJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE.: Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1998; 229:613-21.
15. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse, RE.: Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Diabetes Care 2000; 236: 618-23.
16. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, et al: Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Psychosom Med 1997; 59: 242-50.
17. Spiess K, Sachs G, Pietschmann P, Prager R.: A program to reduce onset distress in unselected type I diabetic patients: effects on psychological variables and metabolic control. Eur J Endocrinol 1994; 132: 580-6.
18. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. New Engl J Med 1993; 329: 977-86.
19. Mayou R, Bryant B, Tumer R.: Quality of life in non-insulin-dependent diabetes and a comparison with insulin-dependent diabetes. J Psychosom Res 1990;34:1-11.

20. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G.: Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
21. Clavel-Chapelon F, Paoletti C, Benhamou S.: Smoking cessation rates 4 years after treatment by nicotine gum and acupuncture. *Prev Med* 1997; 26:2 5-8.
22. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, et al.: Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991;338:774-8.
23. American College of Sports Medicine and American Diabetes Association joint position statement. Diabetes mellitus and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: I-VI.
24. Schiffrin A, Parikh S.: Accommodating planned exercise in type I diabetic patients on intensive treatment. *Diabetes Care* 1985; 8:337-42.
25. Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 353-5.
26. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
27. Kristal AR, Glanz K, Curry SJ, Patterson RE.: How can stages of change be best used in dietary interventions? *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 679-84.
28. Haynes RB, Kris-Etherton P, McCarron DA, Oparil S, Chait A, Resnick LM, et al.: Nutritionally complete prepared meal plan to reduce cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *Jam Diet Assoc.*1999; 99: 1077-83.
29. Jeffery RW, Wing RR, Thorson C, Burton LR, Raether C, Harvey J, et al.: Strengthening behavioral interventions for weight loss:a randomized trial of food provision and monetary incentives. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61:1038-45.
30. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J et al: Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1321-1326.
31. Rasmussen BM, Christiansen C, Rasmussen OW, Hansen C, Hermanssen K.: Alcohol and postexercise metabolic responses in type 2 diabetes. *Metabolism* 1999; 45: 597-602.

**Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji
Radna grupa za dijabetes**

ZAHVALNOST

Radna grupa se zahvaljuje kolegama iz centara primarne, sekundarne i tercijerne dijabetološke zaštite koji su učestvovali na Konsultativnoj konferenciji u toku pripreme ovog Vodiča i svojim sugestijama značajno doprineli njegovom kvalitetu.

Takođe, Radna grupa želi da se zahvali svim učesnicima javne diskusije o Vodiču koja je organizovana preko sredstava javnog informisanja.

Radna grupa izražava posebnu zahvalnost za izuzetnu tehničku pomoć i podršku Ass. dr Katarini Lalić, Ass. dr Aleksandri Jotić, dr Nataši Rajković, dr Ljiljani Lukić i dr Tanji Miličić iz Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije.
