

Dijabetes melitus-lečenje i upotreba insulina, ishrana, poboljšanje kvaliteta života

1.1. Definicija diabetes mellitusa

Diabetes mellitus (DM), poznatiji kao dijabetes ili šećerna bolest, naziv je za grupu metaboličkih bolesti kojima je zajednički simptom hiperglikemija – visok nivo glukoze (šećera) u krvi, nastalom zbog deficita u sekreciji insulina ili zbog defekta u njegovom dejstvu ili usled postojanja oba ova poremećaja. Diabetes mellitus je sindrom u kome postoji sistemski poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka biološki aktivnog insulina a sa posledičnom hiperglikemijom koja dovodi do pojave hroničnih komplikacija na malim i velikim krvnim sudovima, nervima i bazalnim membranama različitih tkiva.

1.2. Klasifikacija dijabetesa

Na osnovu nastanka, kliničkih karakteristika i načina lečenja ustanovljena je sledeća klasifikacija dijabetesa :

I. Normalna glikemija našte-vrednosti glukoze u krvi izmerene našte (jutarnja glikemija izmerena pre uzimanja obroka) ne prelazi 6,1 mmol/l.

II. Povišena glikemija našte (Impaired fasting glucose IFG)- vrednosti glukoze u krvi izmerene našte (jutarnja glikemija izmerena pre uzimanja obroka) ima vrednost između 6,1 mmol/ i 7,0 mmol/l.

III. Diabetes mellitus –vrednosti glikemije izmerene našte jednake i veće od 7,0 mmol/l u dva nezavisna merenja ili vrednosti glikemije izmerene u bilo koje doba dana bez obzira na obroke jednake ili veće od 11,1 mmol/l uz postojanje tipičnih simptoma za šećernu bolest (žeđ, pojačano mokrenje i gubitak na težini) ili vrednosti glikemije izmerene u 120 minuta testa tolerancije oralne glukoze (OGTT), jednake ili veće od 11,1 mmol/l.

Dijabetes melitus javlja se u dve forme :

1. Tip 1 dijabetesa (DM1) koji se naziva još i insulin –zavisni dijabetes (IZDM).

2. Tip 2 dijabetesa (DM 2) koji se naziva insulin –nezavisni dijabetes (INZDM).

Tip 1 dijabetesa može biti **autoimuni i idiopatski (nepoznatog uzroka)**. Obično počinje u djetinjstvu ili u mlađih odraslih osoba. Nastaje kad pankreas proizvodi vrlo malo insulina ili ga uopšte ne stvara. Učestalost pojave ovog tipa dijabetesa u opštoj populaciji je 10%.

Imunološki posredovan tip 1 dijabetesa nastaje zbog autoimunog procesa - imunološkog poremećaja koji uzrokuje razaranje vlastitih β -ćelija pankreasa. Utvrđeno je nekoliko vrsta antitela (na β -ćelije pankreasa, insulin, dekarboksilazu glutaminske kiseline i tirozin fosfatazu) koji služe kao markeri imunološkog uništavanja. Incidenca dijabetesa tipa 1 povezana je sa učestalošću određenih antigena HLA (*human leukocyte antigen*-HLA obuhvata kompleks proteina na površini ćelije koji su odgovorni za regulisanje imunog sistema kod ljudi) sistema. Bolest se javlja najčešće u osoba sa nalazom DR 3 i/ili DR 4 HLA antigena. Takođe je pokazano da je učestalost povezana sa nedostatkom aminokiseline asparagina na 57-oj poziciji beta lanca D HLA antigena. Ipak samo 3% osoba u kojih postoji ovaj marker oboli od dijabetesa tipa 1. To upućuje i na uticaje faktora životne sredine koji se nadovezuje na genetsku predispoziciju. Tako se beleži češća pojava dijabetesa tipa 1 u jesenjim i zimskim mesecima, kada su i češće virusne infekcije. Kod nekih bolesnika, naročito dece i adolescenata, ketoacidoza može biti prvi znak bolesti. Drugi imaju blagu hiperglikemiju u gladovanju koja se lako može pretvoriti u tešku hiperglikemiju i/ili ketoacidozu ako nastupi infekcija ili drugi stress. Iako su pacijenti s ovim tipom bolesti retko gojazni, prisutnost debljine ne isključuje dijagnozu DM 1. Bolesnici su skloni razvoju drugih autoimunih bolesti kao što je Gravesova bolest, Hashimotov tireoiditis, Adisonova bolest, vitiligo i perniciozna anemija.

Neki oblici DM1 nemaju poznat uzrok, zbog čega se nazivaju idiopatski dijabetes tipa 1. Neki od ovih pacijenata imaju trajan manjak insulina i skloni su ketoacidozi, ali nemaju dokaza za autoimunost. Manji broj slučajeva DM1 spada u ovu kategoriju i to je većinom populacija afričkog ili azijskog porekla. Pate od povremenih ketoacidoza, a iskazuju različite stepene manjka insulina između tih epizoda. Ovaj oblik DM ima jake dokaze o naslednosti, nema dokaza o imunološkom poremećaju i nije povezan s HLA.

Faktori rizika za diabetes mellitus tip 1:

- prisustvo neke od autoimunih bolesti
- nasleđe (1-2% kada je majka dijabetičar; 3-6% kada je otac dijabetičar; 6% kada je blizanac dijabetičar i 36% kada je reč o jednojajčanim blizancima)
- virusne infekcije i stres u kombinaciji sa nasleđem
- mala telesna težina na rođenju

Tip 2 dijabetesa (DM2) može biti sa insulinskom rezistencijom ili sa defektom insulinske sekrecije. Učestalost pojave ovog tipa dijabetesa u opštoj populaciji je 90%.

Tip 2 dijabetesa počinje u adolescenciji ili odrasloj dobi. Pacijenti su obično neosetljivi na insulin i imaju relativan manjak insulina. U početku, a često i celi život, pacijentima nije potrebna terapija insulinom kako bi preživeli. Uzroci nastanka su višestruki, dok autoimuni procesi se ne javljaju. Većina pacijenata s DM 2 ima prekomernu telesnu masu, a debljina sama po sebi uzrokuje određeni stepen neosetljivosti na insulin. Ketoacidoza se retko javlja spontano; ako se i javi obično je povezana s infekcijom ili stresom. Ovaj oblik bolesti često prolazi neprepoznat; tokom mnogo godina jer se hiperglikemija postepeno razvija i u ranijim stadijima ne uzrokuje tipične simptome dijabetesa. Zbog poremećaja izlučivanja nivo insulina je nedovoljan da bi se nadoknadila insulinsku neosetljivost. Smanjenjem telesne mase, vežbanjem i lekovima može se popraviti insulinska rezistencija, ali nivo glukoze u krvi se retko potpuno normalizuje.

Rizik za obolevanje od DM 2 raste s godinama, većom telesnom masom i manjkom fizičke aktivnosti. Češće se javlja u žena koje su imale gestacijski dijabetes, kod osoba s povišenim krvnim pritiskom i poremećajem lipida. DM 2 ima jaku naslednu sklonost.

Faktori rizika za diabetes mellitus tip 2:

- životna dob \geq 45 godina
- fizička neaktivnost
- rasa/etnička pripadnost
- pozitivna porodična anamneza za dijabetes
- rođenje deteta teškog $> 4\text{kg}$
- prethodni gestacijski dijabetes
- prethodno utvrđen IFG ili IGT
- prekomerna telesna težina (BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$)
- hipertenzija
- kardiovaskularne bolesti
- HDL holesterol $< 0,9\text{mmol/l}$
- Trigliceridi $> 2,82\text{mmol/l}$
- Sindrom policističnih jajnika

IV. Ostali specifični tipovi

Ovi tipovi dijabetesa u osnovi imaju različite uzroke kao što su genetski deficiti funkcije β ćelija usled mutacija na različitim genima za : hromozom 12, hepatocitni nuklearni transkripcioni faktor1(HNF1 α ; MODY3), hromozom 7, glukokinazu (MODY 2) itd. Genetski uslovljeni defekt u dejstvu insulina kao : tip A insulinska rezistencija, lipoatrofični dijabetes i dr. Dijabetes melitus usled bolesti egzokrinog pankreasa: pankreatitis, trauma/pankreatektomija, neoplazije i dr. Dijabetes melitus u okviru endokrinih bolesti: akromegalija, Kušingov sindrom, feohromocitom, hipertireoza i dr. Dijabetes melitus indukovano lekovima ili hemikalijama: pentamidin, nikotinska kiselina, glukokortikosteroidi , tireoidni hormoni, β adrenergički agonisti , tiazidi i dr. Dijabetes melitus indukovano infekcijama: kongenitalna rubella, infekcije prouzrokovane citomegalovirusom i dr. Retki oblici imunološki posredovanog dijabetesa melitusa: "Stiff man sindrom", antitela na insulinski receptor i dr. Druge nasledne bolesti u kojih se može javiti dijabetes mellitus: Downov sindrom , Klinefelterov sindrom, Turnerov sindrom , porfirija i dr.

V. Gestacijski diabetes

Poznato je da je nezadovoljavajuća metabolička kontrola dijabetesa u trudnoći nedvosmisleno povezana sa povišenim rizikom za pojavu neželjenih ishoda kako za majku, tako i za novorođenče. U tom smislu, striktna metabolička kontrola ima veliki značaj za tok i ishod trudnoće kako u gestacijskom dijabetesu (GD) tako i kada je trudnoća komplikovana prethodno postojećim tipom 1 dijabetesa ili tipom 2 dijabetesa. GD se već duži niz godina definiše kao bilo

koji stepen poremećaja tolerancije glukoze koji je prvi put otkriven u trudnoći. Faktori rizika za ispoljavanje GD su starija životna dob trudnice, pozitivna porodična anamneza za dijabetes, gojaznost i ishrana bogata zasićenim mastima.

Skrining i dijagnoza GD:

-Uraditi 2h OGTT sa 75 g glukoze, merenje glikemije se sprovodi nakon 1h i 2h od unete glukoze u 24-28 nedelji trudnoće kod žena bez ranije postavljene dijagnoze GD.

-Testiranje se obavlja našte, nakon 8h gladovanja

-Kriterijumi za postavljanje dijagnoze GD (samo 1 glikemija \geq od navedenih vrednosti):

√ glikemija našte \geq 5,1 mmol/l

√ glikemija nakon 1h \geq 10 mmol/l

√ glikemija nakon 2h \geq 8,5 mmol/l

Preporuke za ciljne vrednosti glikemije u žena sa GD:

- našte < 5,3 mmol/l,

- 1-h postprandijalno < 7,8 mmol/l, i/ili

- 2-h postprandijalno < 6,7 mmol/l.

Ukoliko navedene vrednosti nisu ostvarene primenom higijensko-dijetetskog režima i umerene fizičke aktivnosti, u periodu od dve nedelje, preporuka je da se u terapiju trudnica sa GD uvodi insulin.

1.3. Dijagnoza Diabetes mellitusa

Dijagnoza dijabetesa se postavlja na osnovu kliničke slike, i laboratorijskih parametara. Prema poslednjim važećim preporukama Svetske zdravstvene organizacije SZO i Međunarodne dijabetesne federacije IDF za 2006 god, određivanje glikemije iz venskog uzorka plazme i dalje ostaje osnova testiranja glukoze tolerancije i treba da bude standardni metod za određivanje i saopštavanje nalaza

Tabela br. 1. Kliničke manifestacije dijabetes mellitusa tip 1 i tip 2.

<i>DM tip 1</i>	<i>DM tip 2</i>
<ul style="list-style-type: none">• POLIDIPSIJA• POLIURIJA• POLIFAGIJA• SLABOST I MALAKSALOST• GUBITAK TELESNE MASE• POREMEĆAJ VIDA• MUČNINA I POVRAĆANJE• KETOACIDOZA	<ul style="list-style-type: none">• POLIDIPSIJA• POLIURIJA• POLIFAGIJA• SLABOST I MALAKSALOST• POREMEĆAJ VIDA• KASNE KOMPLIKACIJE DM• INCIDENTI (moždani udar, infarkt miokarda, gangrena, itd.)• SKLONOST INFEKCIJAMA (posebno kod žena – kandidijatični vulvovaginitis, u muškaraca – kandidijatični balanitis)

Sa prisutnim simptomima bolesti, dovoljan je slučajno uzet uzorak krvi u kojem je nađena vrednost glukoze u krvi viša od 11,1 mmol/L, da bi se postavila dijagnoza DM.

- Dokazana hiperglikemija + postoje klasični simptomi bolesti + biohemijski potvrđen poremećaj intermedijernog metabolizma = Diabetes mellitus.
- Dokazana hiperglikemija + nepostojanje klasičnih simptoma bolesti + prisustvo faktora rizika = Diabetes mellitus.
- Dokazana hiperglikemija + nepostojanje klasičnih simptoma+ vrednosti glikemije u OGTT-u nakon 120 min.veće od 7,8 a manje od 11,1 mmol/l = smanjena tolerancija na glukozu.

U graničnim slučajevima se preko noćnog gladovanja (najmanje 8 sati) izvodi test opterećenja sa test obrokom ili sa 75 grama glukoze rastvorenih u 300ml vode. Test se izvodi u stanju normalne ishrane, dakle bez dijetalnih ograničenja najmanje 5-7 dana pre testa.

Test se procenjuje prema vrijednostima natašte i 120 minuta nakon opterećenja (u trudnica: glukoza natašte $\geq 5,1$ mmol/l a 2h nakon OGTT- a $\geq 8,5$ mmol/l).

1.4. HbA1c

Međunarodni ekspertski komitet, Američke asocijacije za dijabetes (ADA), Evropske asocijacije za studije u dijabetesu (EASD) i Međunarodne dijabetesne federacije (IDF), koji je osnovan 2008.g. u cilju određivanja novih sredstava za dijagnozu dijabetesa, izdao je konsenzus preporuka

i uvrstio HbA1c kao kriterijum i za postavljanje dijagnoze dijabetesa. Glikozilirani hemoglobin (HbA1c) odražava prosečnu vrednost glikemije u plazmi tokom prethodna 2–3 meseca u jednom merenju, koje može biti sprovedeno bilo kada u toku dana i ne zahteva posebne pripreme uključujući i stanje gladovanja. Naime, ranije je pokazana značajna povezanost između nivoa HbA1c i prevalencije retinopatije, koja odgovara povezanosti glikemije našte ili 2h vrednosti glikemije nakon OGTT i prevalenciji retinopatije u većini populacija. Ovi nalazi sugerišu da pouzdana mera hronične hiperglikemije, kao što je HbA1c, koja obuhvata stepen izloženosti hiperglikemiji tokom vremena, a koja je povezana sa rizikom za pojavu komplikacija (retinopatija), kao bolji biohemijski marker dijabetesa može predstavljati i bolje dijagnostičko sredstvo.

Prema ovim preporukama, predložena je vrednost HbA1c od 6,5% kao dovoljno senzitivna i specifična da identifikuje osobe sa značajno povišenim rizikom za pojavu retinopatije, da može predstaviti graničnu vrednost za postavljanje dijagnoze dijabetesa .

Dijagnozu dijabetesa treba postaviti kada je HbA1c \geq 6.5% i potvrditi je ponavljanjem nalaza HbA1c. Ako nije moguće uraditi određivanje HbA1c, potrebno je koristiti ranije preporučene dijagnostičke testove (npr. glikemiju našte, glikemiju u 120 min OGTT-a).

ADA je usvojila ovu preporuku i od 2010. godine uvrstila je u standardne dijagnostičke kriterijume .

U najnovijim preporukama iz 2015. godine ADA navodi da se individualno postavljaju ciljne vrednosti glikemija i HbA1c, na osnovu prisutnih komorbiditeta, očekivanog trajanja života, trajanja dijabetesa, prisutnih mikro i makrovaskularnih komplikacija, rizika od hipoglikemija i sveprisutnim kardiovaskularnim rizikom. Tako se prema ovim preporukama predlaže stroga kontrola kod pacijenata koji su mladi, motivisaniji, imaju duži očekivni životni vek i nemaju rizik od hipoglikemija odnosno kod njih se preporučuje da vrednost HbA1c bude manja ili jednaka 6,5%, dok se kod pacijenata koji su stariji, manje motivisani, često skloni hipoglikemijama, kod kojih je manji očekivani životni vek, i sa prisutnim ozbiljnim komorbiditetima preporuča da HbA1c može biti veći od 6,5 %.

Tabela br.2. Dijagnostički kriterijumi za dijabetes prema ADA, Nacionalnom vodič dobre kliničke prakse DIABETES MELLITUS , juli 2012.godine.

-
1. HbA1C \geq 6.5% ili,
 2. Glikemija našte \geq 7,0 mmol/L (126 mg/dL) ili,
 3. Glikemija u toku OGTT-a sa 75 g glukoze u 120 minutu \geq 11,1 mmol/ L ili,
 4. Glikemija u bilo kom slučajnom uzorku krvi (bez obzira na obrok) \geq 11,1 mmol/L uz prisustvo tipičnih dijabetesnih simptoma (poliurija, polidipsija, gubitak u telesnoj težini).

1.5 . Skrining dijabetesa

Ekspertski komitet je takođe sugerisao da osobe sa vrednostima HbA1c između 6,0 – 6,5% predstavljaju visoko rizičnu populaciju za ispoljavanje dijabetesa što ih identifikuje za uključivanje u odgovarajuće programe prevencije tipa 2 dijabetesa . U skladu sa ranijom

korekcijom na niže vrednosti glikemije našte, ADA je predložila i oštrije kriterijume za detekciju osoba sa povećanim kardiovaskularnim rizikom.

Tabela br. 3. Visok rizik za dijabetes

1. Glikemija našte od 5.6 mmol/l do 6.9 mmol/l [IFG]
2. Glikemija u toku OGTT-a sa 75 g glukoze u 120. minutu od 7.8 mmol/l do 11.0 mmol/l [IGT]
3. HbA1c 5.7–6.4%

U svojim najnovijim preporukama ADA predlaže skrining za ranu detekciju tipa 2 dijabetesa i kod asimptomatskih individua prekomerne telesne težine ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) nakon 45 godine života, a ukoliko imaju faktore rizika za razvoj dijabetesa date u Tabeli br.3. i ranije.

Za testiranje se može koristiti bilo koji od standardnih dijagnostičkih kriterijuma (glikemija našte, HbA1c ili 2h OGTT sa 75g glukoze).

Osobe sa povišenim rizikom za razvoj dijabetesa treba identifikovati i ako je moguće, započeti terapiju drugih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti.

1.6. Terapija Dijabetes mellitusa

Dijabetes mellitus (DM) je doživotna, neizlečiva, progresivna bolest koja ima značajan uticaj na kvalitet života svakog pojedinačnog pacijenta. Aktivno uključivanje pacijenata je najvažnije za uspešnu brigu o dijabetesu. Glavni zadatak tima zdravstvene zaštite (lekara/medicinskih sestara/farmaceuta) jeste da svakom pacijentu sa DM poboljša znanje, poveća samopouzdanje i pruži podršku. Primarni ciljevi terapije DM su da se smanji rizik za nastanak mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, da se ublaže simptome bolesti, kako bi se smanjila smrtnost i poboljšao kvalitet života pacijenata sa DM. Diabetes mellitus je bolest kod koje se svakom bolesniku pristupa individualno. Uspešno lečenje dijabetesa podrazumeva :

- **Pravilan način ishrane (dijetoterapija)**
- **Primena fizičke aktivnosti.**
- **Pravilno odabrana terapija lekovima.**
- **Edukacija i motivisanost bolesnika.**
- **Dobra (samo)kontrola glikemija i HbA1c.**

Greške u lečenju dijabetesa mogu biti u bilo kom od navedenih koraka, što dovodi do nezadovoljavajuće glikoregulacije i povećanog rizika od nastanka posledica.

Metabolička kontrola kod svakog pacijenta mora biti: individualna, realna i dostižna.

Tabela br.4.Ciljne vrednosti parametara glikoregulacije i metaboličke kontrole.

Parametar	Ciljne vrednosti
Glukoza u krvi	4,0-7,0 mmol/ L pre jela za većinu pacijenata < 9 mmol/ L 2 h posle jela (5-10 mmol/ L za većinu pacijenata; 5-8 mmol/L ukoliko nije postignuta ciljna vrednost HbA1c)
HbA1c	≤ 7 % Cilj postaviti individualno!
Krvni pritisak	< 140 /85 mmHg
LDL	< 2,6 mmol/L (< 1,8 mmol/L sa kardiovaskularnom bolešću)
HDL	> 1,15 mmol/L (muškarci) >1, 29 mmol/L (žene)
Trigliceridi	<1,7 mmol/L
BMI	<25 kg/ m² (18,5-24,9 kg/m²)
Obim struka	<94 cm (muškarci) , < 80 cm (žene)

1.7. Dijeta

Dijeta je oslonac lečenja kod pacijenata sa DM tip 2 i sastavni deo terapije pacijenata sa DM tip 1. Za većinu pacijenata sa dijabetesom najveći izazov u uspešnom lečenju je šta koristiti u ishrani što bi moglo da doprinese boljoj glikemijskoj kontroli. Američka asocijacija za dijabetes (ADA) u najnovijim

preporukama iz januara 2015.godine , naglašava da ne postoji jedna veličina za sve, odnosno nema univerzalnog obrazca ishrane za osobe sa dijabetesom. ADA takođe priznaje sastavnu ulogu ishrane u terapiji dijabetesa i preporučuje da svaka osoba sa dijabetesom može biti aktivno uključena u kreiranju, planiranju i razvoju tretmana dijabetesa sa izabranim lekarom, koji obuhvata i zajednički individualizovani pristup osmišljavanju dijete. Ciljevi dijete u terapiji dijabetesa su da promoviše i podrži zdrave obrasce ishrane, naglašavajući odgovarajuću energetska vrednost namirnica u ishrani i veličine porcija kao i njihov sastav, u cilju poboljšanja sveukupnog zdravlja i posebno za postizanje i održavanje zadovoljavajuće glikemijske kontrole, krvnog pritiska, lipidnog statusa, telesne težine, i odlaganje i sprečavanje komplikacija dijabetesa. Cilj individualizacije dijete je da se uzmu u obzir lične i kulturne sklonosti, zdravstvena pismenost i motivisanost da se zdravim izborom hrane obezbedi dan-za-dan planiranje obroka.

Tabela br.5 Preporuke za nutritivnu terapiju Američke asocijacije za dijabetes iz januara 2015.godine

Tema	Preporuke	Nivo dokaza*
<i>Efektivnost dijete</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Dijeta se predlaže svim pacijentima sa dijabetesom tip 1 i 2 kao efektivna komponenta celokupnog plana terapije. ● Svakom pojedincu sa dijabetesom trebalo bi obezbediti individualizovanu dijetu u cilju dostizanja postavljenih terapijskih ciljeva, po mogućstvu kreiranu od strane nutricioniste upoznatog sa karakteristikama bolesti kao što je dijabetes tip 1 i 2. ● Kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 koji su na inteziviranoj insulinskoj terapiji, fleksibilan pristup primene insulina u kombinaciji sa kontrolisanim unosom ugljenih hidrata po svakom obroku može doprineti poboljšanoj glikemijskoj kontroli. ● Kod pacijenata koji koriste fiksne doze insulina, ujednačen unos ugljenih hidrata sa poštovanjem vremena uzimanja i količine obroka može doprineti poboljšanoj glikemijskoj kontroli i redukovati rizik od hipoglikemijskih epizoda. ● Jednostavan pristup planiranja obroka, kao što je kontrola broja i zdravog sadržaja obroka, više odgovara pacijentima sa dijabetesom tip 2, kao i starijim pacijentima. ● Pošto dijeta može dovesti do ušteta B i poboljšanja zdravstvenih ishoda (koji se mogu meriti redukcijom vrednosti HbA1c) A, individualizovana dijeta za pacijente sa dijabetesom trebala bi biti refundovana od stane zdravstvenog osiguranja i donosioca odluka E. 	<p>A</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>B, A, E</p>
<i>Energetska ravnoteža</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Kod odraslih pacijenta sa prekomernom telesnom težinom i gojaznih koji imaju dijabetes tip 2 , redukovanje energetskog unosa sa održavanjem zdravog načina ishrane se preporučuje kao metod za redukciju telesne težine. ● Umeren gubitak telesne težine može doprineti poboljšanju kliničkih 	<p>A</p>

	<p>parametara bolesti, pogotovu kod pacijenata koji su u ranoj fazi bolesti. Umeren gubitak telesne težine postiže se modifikacijom životnog stila uz intenzivnu podršku zdravstvenog tima.</p>	A
<p><i>Način ishrane i distribucija makronutritijenata</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Dokazi pokazuju da ne postoji idealan procenat unosa kalorija od ugljenih hidrata, masti i proteina u obroku kod pacijenata sa dijabetesom B; zbog čega distribucija makronutritijenata u ishrani treba da bude individualizovana na osnovu procene režima ishrane, pacijentovih preferenci u ishrani i postavljenih metaboličkih ciljeva E. ● Unos ugljenih hidrata i dnevne doze insulin su jedan od najznačajnijih faktora koji utiču na glikemijsku kontrolu i moraju se uzeti u obzir kada se pravi plan dijete. ● Monitorin unosa ugljenih hidrata bilo tačnim brojanjem ili iskustvenom procenom unetih količina ostaje kritičan faktor u postizanju glikemijske kontrole. ● Unos ugljenih hidrata iz povrća, voća, integralnih žitarica, leguminoza i mlečnih proizvoda treba forsirati nad unosom ugljenih hidrata iz drugih izvora posebno onih koji sadrže dodate masti, šećere ili natrijum . ● Unos namirnica sa nižim glikemijskim indeksom u ishrani umesto namirnica visokog glikemijskog indeksa može umereno popraviti glikemijsku kontrolu. ● Pacijente sa visokim rizikom za razvoj dijabetesa tip 2 podsticati da u ishrani unose dijetna vlakna (14 g/ 1000 kal) : rastvorljiva (pektin, gume, sluzi, gvar) koja se nalaze u voću i povrću i nerastvorljiva (celuloza, hemiceluloza, lignin) koja se nalaze u opnama žitarica, biljaka, stabljikama biljaka i dr. ● Zamena saharoze u ishrani sa izokaloričnim unosom drugog ugljenog hidrata u ishrani može imati isti efekt na nivo glukoze u krvi , zbog čega ovakve jednostavne zamene prilikom izbora hrane treba izbegavati. ● Kod osoba sa dijabetesom i kod onih koji su pod povećanim rizikom za razvoj dijabetesa treba ograničiti unos šećera i zaslađenih pića kako bi se smanjila opasnost od povećanja telesne težine , i slabe glikoregulacije. 	<p>B, E</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>B</p> <p>A</p> <p>B</p>
<p><i>Proteini</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 , korišćenje proteina u ishrani povećava insulinski odgovor bez povećanja koncentracije glukoze u plazmi. Zbog ovakvog efekta korišćenje ugljenih hidrata bogatih u proteinima ne bi trebalo koristiti za lečenje ili prevenciju hipoglikemije. ● Dokazi su nejasni i nekonzistentni u pogledu idealnog unosa masti za ljude sa dijabetesom ; Zbog toga , ciljevi treba da budu individualno postavljeni C . Kvalitet masti je važnija od kvantiteta B. ● Mediteranski stil ishrane bogat u primeni mononezasićenih masnih kiselina može doprineti boljoj glikemijskoj kontroli i prevenciji kardiovaskularnih faktora rizika tako da se stoga preporučuje kao efikasna alternativa dijeti koja je bazirana na nižem sadržaju masti a većim sadržajem ugljenih hidrata u ishrani. 	<p>B</p> <p>C, B</p> <p>B</p>
<p><i>Dijetetske masti</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Povećana potrošnja hrane koja sadrži Omega-3 masne kiseline dugog lanca (EPA i DHA), kao što su masne ribe, i omega-3 linoleinske kiseline (ALA) se preporučuje. 	B

	<ul style="list-style-type: none"> • Potrošnja ribe (naročito masne ribe) najmanje dva puta (dva obroka) nedeljno se preporučuje. • Količina zasićenih masti, holesterola i trans masti preporučenih za osobe sa dijabetesom je ista kao i za opštu populaciju. • Dokazi iz kontrolisanih randomizovanih studija ne preporučuju omega-3 dodatke ishrani za pacijente sa dijabetesom za prevenciju ili lečenje kardiovaskularnih događaja. 	<p>B</p> <p>C</p> <p>A</p>
Mikronutritijenti i herbalni suplementi	<ul style="list-style-type: none"> • Nema jasnih dokaza o koristi od suplementacije vitaminima ili mineralima kod osoba sa dijabetesom koji nemaju dokazani nedostatak. • Rutinska suplementacija sa antioksidansima, kao što su vitamini E i C i karoten , se ne preporučuje zbog nedostatka dokaza o efikasnosti i problemima koji se odnose na dugoročnu bezbednost . • Ne postoji dovoljno dokaza da podrži rutinsku upotrebu mikronutrijenta poput hroma , magnezijuma i vitamina D u cilju poboljšanja kontrole glikemije kod osoba sa dijabetesom . • Ne postoji dovoljno dokaza da podrži upotreba cimeta ili drugog lekovitog bilja / herbalnih dodataka ili herbalnih lekova za lečenje dijabetesa . • Preporučuje se da individualizovano planiranje obroka uključuje optimizaciju izbora hrane koja će da zadovolji dnevne potrebe za unosom svih makro i mikronutritijenata. 	<p>C</p> <p>C</p> <p>C</p> <p>E</p> <p>E</p>
Alkohol	<ul style="list-style-type: none"> • Ako odrasla osoba sa dijabetesom izabere da pije alkohol , onda je treba savetovati da to radi u umerenim količinama (ne više od jednog pića dnevno za odrasle žene i ne više od dva pića dnevno za odrasle muškarce) . • Konzumiranje alkohola u osoba sa dijabetesom stavlja ih u povećani rizik za pojavu odložene hipoglikemije , posebno ako pacijent koristi insulin ili insulinski sekretagog. Edukacija i svest o prepoznavanju i lečenju odložene hipoglikemije je neophodna. 	<p>C</p> <p>B</p>
Natrijum	<ul style="list-style-type: none"> • Preporuka za opštu populaciju da se smanji unos natrijuma manje od 2,300 mg / dan je takođe i za osobe sa dijabetesom . • Za osobe sa o dijabetesom i hipertenzijom , dalje smanjenje unosa natrijuma treba da je individualno 	<p>B</p> <p>B</p>

***A-randomizovane,kontrolisane kliničke studije, B-dobro kontrolisane kohort studije, C-podaci iz slabo kontrolisanih ili nekontrolisanih studija, E-ekspertski konzenzus.**

Ukupne dnevne kalorijske potrebe za jedan dan procenjuju se na osnovu idealne telesne težine. Kod jako mršavih dijabetičara može se uvesti hiperkalorijska ishrana (pojačana ishrana) do

postizanja idealne telesne težine, a kod gojaznih dijabetičara smanjuje se unos kalorija do postizanja idealne telesne težine. U dijabetesu se mora dodatno voditi računa na količinu i vrste ugljenih hidrata koji se koriste u ishrani, jer pojedine vrste hrane neće na isti način uticati na porast šećera u krvi. Brzinu porasta vrednosti šećera u krvi određuje glikemijski indeks.

Glikemijski indeks predstavlja brzinu kojom raste nivo šećera u krvi posle uzimanja iste količine određene vrste hrane. Glikemijski indeks određuje vrsta šećera koja se nalazi u hrani (voću, povrću, žitaricama i slatkim prerađevinama), količina dijetnih vlakana u hrani i način pripremanja hrane. Studije koje su ispitivale različite obrasce ishrane u cilju smanjenja telesne težine a koje su se zasnivale na smanjenju energetske unosa određenih grupa namirnica pokazale su da jedan obrazac ishrane ili optimalna raspodela makronutritijenata u ishrani dijabetičara ne postoji i da porcija svakog dijabetičara po sastavu makronutritijenata mora biti individualizovana. Studije pokazuju da ljudi sa dijabetesom jedu u proseku oko 45 % njihovih kalorija iz ugljenih hidrata , 36-40 % kalorija iz masti , i 16-18 % iz proteina. "Obrasci " ishrane koji pokazuju efikasnost u terapiji dijabetesa i na smanjenje telesne težine i na glikoregulaciju, uključuju mediteranski stil ishrane, dijetetski pristupi Stop Hipertenzija (DASH) –dijeta, dijeta na biljnoj bazi (vegan ili vegetarijanski) ,manje - masti , i manje - ugljenih hidrata .

Da bi olakšali dijabetičarima sastavljanje dnevnih jelovnika, ADA je napravila protokole za ishranu. ADA sistem tablica pruža velike mogućnosti kombinovanja i samostalnog sastavljanja jelovnika. Pridržavajući se ADA sistema, hrana je razvrstana u 6 grupa namirnica: hleb i zamene, mleko, mlečni proizvodi i zamene, povrće, meso i zamene, voće, masti i zamene , a količina se izračunava u jedinicama. Jedinica hrane sadrži određenu količinu namirnice izraženu u gramima. Kad se odredi ukupan dnevni kalorijski unos i odnos ugljenih hidrata, proteina i masti, onda se vodi računa o namirnicama koje su dostupne pacijentu i koje voli u ishrani.

Tabela br .6. Sadržaj ugljenih hidrata, proteina i masti sa kalorijskim učinkom u jednoj jedinici hrane po modifikovanim ADA tablicama

<i>Vrsta hrane</i>	<i>Ugljeni hidrati (g)</i>	<i>Proteini (g)</i>	<i>Masti (g)</i>	<i>1 jedinica ima kcal</i>
<i>Hleb i zamene</i>	15	2	0	80
<i>Mleko i zamene</i>	10	7	8	140
<i>Povrće</i>				
A	3	2	Zanemarujuće	40
B	7	2	/	40
<i>Meso</i>				
Posno	Nema	7	Do 3	55
Polumasno	Nema	7	Do 5	75
Masno	Nema	7	Do 8	100
Jako masno	Nema	7	Preko 8	Preko 100
<i>Voće</i>	12	Beznačajno	nema	48
<i>Masti</i>	Nema	Nema	5	45

Slika 1. "ADA" tablice u ishrani dijabetičara

"ADA" TABLICE

I GRUPA

MLEKO I ZAMENE: 1 jedinica

namernica	težina u gramima
mleko	240
mleko obrano	240
kiselo mleko	200
johurt	200
mleko u prahu	35
posni sir-mladi	60

II GRUPA

POVRĆE A

1 jedinica teška je 200gr

namernica		namernica	
kupus	spanać	špargla	krastavac
kiseo kupus	blitva	artičoka	kiseo krastavac
kelj	zelje	keleraba zelena	paprika
karfiol	kopriva	gljiva	kisela paprika
tikvice	zelena salata	svež paradajz	bela zelena i
rotkvica sveža	praziluk	plavi patlidžan	peršun

POVRĆE B

1 jedinica teška je 100 grama

namernica	sirova	kuvana	namernica	sirova	kuvana
šargarepa	100g	100g	boranija	100g	100g
cvetla	100g	100g	crni luk	100g	200g
mladi grašak	100g	100g	repa	100g	300g
crna rotkva	100g	100g	žuta keleraba	100g	200g
hren	100g	100g	paradajz pire	50g	50g

III GRUPA

VOĆE B

1 jedinica

namernica	gr	namernica	gr	namernica	gr
lubenica	200	mandarina	100	drenjina	100
dinja	160	nar	100	ribizla	100
jagoda	120	grejfrut	100	trešnja	80
jabuka	100	malina	100	kruška	80
breskva	100	všnja	100	ananas	80
kajsija	100	kupina	100	smokva	60
dunja	100	borovnica	100	šljiva	70
limun	100	dud	100	šipak	40
narandža	100				

IV GRUPA

HLEB I ZAMENE: 1 jedinica

hleb-polubeli	25g	hleb-ražani	30g
hleb-crni	30g	hleb-graham	25g
hleb-kukuruzni	35g		

namernica	sirova	kuvana	namernica	sirova	kuvana
brašna bela	20g	60g	ovsene pahuljice	25g	80g
brašno kukurno	20g	60g	pšenične klice	30g	60g
griz kukuruzni	20g	60g	krompir za kuvanje	100g	100g
proso	20g	50g	krompir za pečenje	100g	80g
pirinač	20g	40g	pasulj	30g	100g
testenina	20g	50g	sočivo	25g	100g

Kukuruz kuvan 80 grama ,kesten bez kore 40 g.,soja zrno 20 g.,soja ljuspice 50

V GRUPA

MESO I ZAMENE: 1 jedinica

namernica	gr	namernica	gr
teletina	30	zečetina	30
junetina	30	divljač	30
govedina	30	posna ovčetina	30
živina	30	šunka	30
riba sveža	30	sir - posni	40
sardina bez ulja	30	jaje	1 kom
viršla	1 par		

VI GRUPA

MASNOĆE I ZAMENE: 1 jedinica

ulje – biljno 5gr, margarin 5gr, masline 5 komada, badem 10 komada, orasi 5 i lešnik, kikiriki 6 komada

- **ŠEĆERI:** Industrijski šećer i svi njegovi koncentri kao što su : džem, pekmez, slatko, bomboni, čokolada, slatkiši *DJIBETIČARIMA SU ZABRANJENI* Med je jedini prirodni koncentrat šećera pa se i on **ZABRANJUJE** dijabetičarim
- **ZAMENE ZA ŠEĆER:** Dijabetičari mogu koristiti zaslađene prirodne zamene s
- **ZAČINI:** se upotrebljavaju umereno i to: peršun, mirođija, biber, senf, posna supa, limunov sok, beli luk (par češnjeva di žestoki začini (ljuta paprika i koncentri soli- vegeta i sl. se ne savetuju).
- **PIĆA:** vodu piti po želji, kiselu vodu ukoliko nije gazirana takođe piti po želji. Ča šećera piti umereno, 2-3 puta dnevno. Voćne sokove od 1 jedinice voća bez do šećera.
- Zabranjuju se alkoholna pića, veštačka vina, likeri i pića na bazi šećera, konce voćni sokovi i voćni sirupi.

Slika 2. Primer nedeljnog jelovnika za pacijente sa dijabetesom



ИНСТИТУТ ЗА ЕНДОКРИНОЛОГИЈУ, ДИЈАБЕТЕС И БОЛЕСТИ МЕТАБОЛИЗМА

др Суботића 13, 11000 Београд

MODIFIKOVANA DIJETA OD 1500 kcal

PONEDELJAK	g	UTORAK	g	SREDA	g	ČETVRTAK	g	PETAK	g	SUBOTA	g	NEDELJA	g
DORUČAK		DORUČAK		DORUČAK		DORUČAK		DORUČAK		DORUČAK		DORUČAK	
Ražani hleb	100	Ražani hleb	90	Ražani hleb	90	Kukuruzno brašno	40	Ražani hleb	60	Ovsene pahuljice	40	Kukuruzni hleb	100
Paprika	100	Bareno jaje	50	Jogurt 1,6%	200	Mleko 1,6%	200	Sardina	30	Ječmene pahuljice	40	Paradajz	100
Crni luk	100	Krastavac	100	Krastavac	100	Jabuka	100	Paradajz	100	Jogurt 1,6%	200	Paprika	100
Pileća prsa	20	Čaj bez šećera	200	Trešnje	100			Paprika	100			Luk mlad	20
Jogurt 1,6%	200							Krastavac	100				
								Jagode	100				
UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA	
Maline	150	Kukuruzni hleb	65	Kuvani kukuruz	120	Crni hleb	30	Ražani hleb	30	Kupine	100	Jabuka	100
		Kajsija	100	Kruška	100	Sok od paradajza	200	Sir mladi	30	Maline	100		
RUČAK		RUČAK		RUČAK		RUČAK		RUČAK		RUČAK		RUČAK	
Čorba od povrća	200	Supa od povrća	100	Čorba od paradajza	200	Čorba od povrća	100	Čorba od povrća	200	Čorba od pečuraka	200	Čorba od povrća	200
Dinstana jagnjetina	400	Crni hleb	90	Kuvana junetina	50	Pire kromir	140	Dinstana junetina	35	Crni hleb	120	Dinstana šargarepa	50
Bareni krompir	200	Potaž od paradajza i paprike	230	Ražani hleb	90	Dinstani grašak	110	Maslinovo ulje	10	Dinstane pečurke	140	Dinstani pirinač	170
Barena blitva	240			Maslinovo ulje	10	Dinstana šargarepa	100	Špagete	135	Maslinovo ulje	5	Maslinovo ulje	5
Maslinovo ulje	10	Pečeni oslić	45	Boranija salata	100	Maslinovo ulje	15	Kupus salata	250	Zelena salata	200	Pečena skuša	50
Jabuka	100	Maslinovo ulje	10	Karfiol bareni	140	Kupus salata	100	Maslinovo ulje	10	Rotkvice	100	Salata cvekla	100
		Rendana šargarepa	100	Kivi	100	Maline	100	Paradajz sok	200			Kruška	100
		Breskva	100										
UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA	
Mleko	100	Crni hleb	30	Jabuka	100	Breskva	100	Kupine	200	Kajsije	100	Breskva	100
Kukuruzni hleb	50	Sir mladi	30										
VEČERA		VEČERA		VEČERA		VEČERA		VEČERA		VEČERA		VEČERA	
Crni hleb	100	Crni hleb	90	Crni hleb	90	Crni hleb	90	Kukuruzno brašno	60	Crni hleb	90	Ražani hleb	120
Sir mladi	30	Jogurt 1,6%	150	Sir mladi	30	Pečena piletina	40	Mleko	200	Dinstana jagnjetina	30	Mladi sir	30
Krastavac+paradajz	200	Kupus salata	100	Paprika+paradajz	200	Maslinovo ulje	10	Jabuka	100	Kupus salata	100	Brokoli salata	200
Maslinovo ulje	10	Maslinovo ulje	10	Maslinovo ulje	10	Paradajz+paprika	200			Maslinovo ulje	5	Maslinovo ulje	5
Kompot od višnje	100	Kupine	150			Dinija	200			Jogurt 1,6%	200	Paradajz sok	200
UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA		UŽINA	
Breskva	100	Jabuka	100	Sok od paradajza	100	Crni hleb	30	Trešnje	100	Ananas	120	Jagode	100
						Jogurt 1,6%	200						
UKUPNO		UKUPNO		UKUPNO		UKUPNO		UKUPNO		UKUPNO		UKUPNO	
	1443 kcal		1485 kcal		1509 kcal		1476 kcal		1459 kcal		1474 kcal		1485 kcal

Treba se pridržavati osnovnih principa dijeta, ali ne treba insistirati na striktnom provođenju, jer može doći do kontraefekta, tj. nepridržavanja dijetalne ishrane. Različiti životni stilovi i vrsta terapije diktiraju određivanje ukupnog unosa energije, odnosa energetskih materija i rasporeda obroka.

Tabela br.7. Ishrana u dijabetesu : Nacionalnom vodič dobre kliničke prakse DIABETES MELLITUS ,juli 2012.godine

<p>Ukupni kalorijski unos (za održavanje postojećeg idealnog indeksa telesne mase)</p> <p>Osnovni</p> <p>Povećati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sedanterni način života - umerena fizička aktivnost - intenzivna fizička aktivnost <p>Smanjiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - redukcija telesne mase 	<p>25 kcal/kg tt</p> <p>+ 10%</p> <p>+ 20%</p> <p>+ 40%</p> <p>- 10 - 30%</p>
--	---

Ugljeni hidrati	
Procenat od dnevnog unosa (%)	50 - 55
Fruktoza (g/dan)	< 25
Dijetetska vlakna (g/dan)	> 30
Masti	
Procenat od dnevnog unosa (%)	30 - 35 (< 30 u terapiji DM tip 2)
Zasićene masne kiseline (%)	< 10
Mononezasićene masne kiseline (%)	10 - 15 (kao dopuna kalorijskog unosa u T2D)
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 terapije)

U najnovijim preporukama ADA / EASD iz 2015.godine predlaže se da kod pacijenta koji su gojazni sa prisutnim biomehaničkim komplikacijama kao i prisutnim komorbiditetima kod kojih je indeks telesne mase vući veći ili jednak 27 kg/m^2 , osim dijete i fizičke aktivnosti razmotre se i farmakološke mere redukcije telesne težine, kao i hirurške intervencije (gastrični baypass).

1.8. Fizička aktivnost

Pre uvođenja terapije fizičkom aktivnošću u dijabetesu treba sagledati fizičku spremnost i navike pacijenta. Pre uvođenja terapije analizirati: spontanu dnevnu aktivnost (odlazak i dolazak iz škole, studija, posla), sportsku i rekreativnu aktivnost, mogućnost kontinuirane primene planirane fizičke aktivnosti. U terapiji fizičkom aktivnošću u dijabetesu neophodno je primeniti sledeće programe uvođenja i sprovođenja ovog tretmana:

Uvođenje terapije (početno opterećenje) :

1. opterećenje:

- 50-55% maksimalnog aerobnog kapaciteta (VO_2max) 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 (10-15 min u terapiji DM tip 2)

5. vrsta aktivnosti: hodanje, trčanje, plivanje, vožnja bicikla

Sprovođenje terapije (maksimalno opterećenje) :

1. opterećenje:

- 60-80% maksimalnog aerobnog kapaciteta (VO_2max) ili
- 85% maksimalne frekvencije srčanog rada prilagodjene godinama (220 - godine starosti)

2. *trajanje*: 30 do 60 minuta
3. *učestalost*: 3 - 5 puta nedeljno (3-4 u terapiji DM tip 2)
4. *prilagodjavanje*: 5-10 minuta na početku i na kraju (10-15 min u terapiji DM tip 2)
5. *vrsta aktivnosti*: hodanje, trčanje, plivanje, vožnja bicikla

Dodatna fizička aktivnost zavisi od posla kojim se osoba bavi ali zavisi i od životnog doba. Tako npr. ukoliko se radi o osobama koje su zbog svog zanimanja u sklopu radnog vremena, fizički aktivne, fizičku aktivnosti ne treba dodatno uključivati ili je dovoljna minimalna dodatna fizička aktivnost. Međutim, ukoliko osoba obavlja kancelarijski, šalterski ili sličan posao dodatna fizička aktivnost se savetuje (sport, dozirana brza šetnja i drugo). Za odrasle osobe dovoljna je i fizička aktivnost u trajanju od 30 minuta a za decu i adolescente 60 minuta i to u većini dana u nedelji a preporučuje se svakoga dana. Po trajanju fizičke aktivnosti možemo podeliti na kratkotrajnu i dugotrajnu po fizičkom opterećenju. Prema intenzitetu razlikujemo blago, srednje i intenzivno opterećenje. Za obim fizičke aktivnosti mora se voditi računa o: tipu ili načinu, dužini trajanja, učestalosti i intenzitetu fizičke aktivnosti.

Trajanje i učestalost treninga zavise od: starosti, kondicije-fizičke spremne, slobodnog vremena i težine osnovne bolesti (ako postoji). Neki stručnjaci predlažu fizičku aktivnost u trajanju od 15 do 30 minuta, 3 puta nedeljno, intenziteta 60% (za osobe sa slabom kondicijom) do 90% (za utrenirane osobe) od maksimalnog srčanog rada prilagođeno starosnoj dobi. Osobe sa slabom kondicijom treba da povećaju učestalost treninga na 5-7 puta nedeljno, sa početnim trajanjem 5-10 minuta. Intenzitet fizičke aktivnosti određuje se na osnovu merenja pulsa i drugih znakova zamora (otežano disanje, bledilo lica ili blaga vrtoglavica), pri tome je vrlo bitno savetovati osobu da sluša svoje telo i da prekida trening kada se jave teskobe. Najbolje je kondiciju i zdravstveno stanje proceniti kod lekara u toku testa opterećenja na ergobiciklu ili pokretnoj traci uz savet i preporuku o vrsti i tipu fizičke aktivnosti. Preporučuje se da po savet kod lekara pre početka vežbanja potraže sve žene starije od 50 godina i muškarci stariji od 40 godina, koji pored dijabetesa imaju i srčane probleme, povišeni pritisak, osteoporozu, i koje su gojazne .

U zavisnosti od fizičke kondicije, dijabetičarima se predlažu različite fizičke aktivnosti, od lagane šetnje do vežbi za jačanje mišića stopala, većih grupa mišića, vežbi za mišiće celog tela, vožnje biciklom, plesa, i bavljenje sportom i čak aktivno bavljenje sportom. **Uvijek se naglašava usklađivanje vremena i količine obroka, doze insulina ili tableta, i količine fizičkih aktivnosti, da ne bi došlo do pojave hipoglikemije ili hipoglikemijske kome.** Dijabetes nije prepreka za bavljenje sportom! Savetovati postepeno povećanje fizičke aktivnosti, naročito kod pacijeneta koji su ranije vodili sedentarni način života. Kod pacijenta sa DM tip 2 željeni nivo vežbanja je 50-80 % od maksimalnog aerobnog kapaciteta tri do četiri puta nedeljno. Kod pacijenata sa DM tip 1 mora se voditi računa da je ostvarena odgovarajuća metabolička kontrola pre vežbanja i pratiti nivo glukoze u krvi pre i posle vežbanja. **Vežbanje nije preporučljivo ako je pacijent slabo regulisan, ako ima varijabilne nivo glukoze u krvi i povećan rizik od komplikacija. Pacijente sa višestrukim faktorima rizika savetovati da obave kardiološki pregled pre započinjanja vežbanja. Trebalo bi uraditi EKG u naporu (ergometrija) u slučaju ako je osoba starija od 40 godina i ako boluje od dijabetesa više od 25 godina ili ima jedan ili više faktora rizika za aterosklerotsku bolest srca.** Trebaju se znati vrednosti šećera u krvi pre i posle vežbanja, pre obroka i pre spavanja kao i vrednosti HbA1c. **Treba potražiti bilo kakve znakove oboljenja krvnih sudova, mikroangiopatije ili neuropatije , jer kod takvih dijabetičara fizička aktivnost se mora sprovoditi pod dodatnim oprezom.** Proveriti stanje

mrežnjače jer kod uznapredovalih bolesti oka kod dijabetičara tokom fizičke aktivnosti može doći do pucanja kapilara oka, kao i urin, ureu i kreatinin kako bi se uočili eventualni znaci oštećenja bubrega, jer fizička aktivnost kod ovih dijabetičara može povećati eliminaciju proteina putem urina, ali sama fizička aktivnost ne može ubrzati progresiju oštećenja bubrega.

Opšta je preporuka kao zaključak je najmanje 150 min aerobne aktivnosti nedeljno (pešačenje, plivanje, planinarenje, vožnja bicikla, ples) i vežbe snage 3 x nedeljno.

Tokom fizičke aktivnosti maksimalni puls u naporu je (220-godine života) x (0,7 – za neutreniranog dijabetičara do 0,8- za utreniranog dijabetičara).

1.9. Samokontrola

Jedan od značajnih problema u terapiji dijabetesa je nedovoljna samokontrola. U praksi je prisutno donošenje terapijskih odluka samo na osnovu glikemije našte, dok su prisutni nedovoljno često određivanje postprandijalnih glikemija i HbA1c. Redovna samokontrola glikemije povećava šansu da se dostignu ciljevi glikoregulacije. U terapiji dijabetesa obavezno treba pratiti i glikemiju posle obroka i jako je važno redovno diskutovati rezultate sa članovima dijabetesnog tima odnosno voditi dnevnik samokontrole. Preporučuje se merenje HbA1c svaka 3 meseca dok kod pacijenata stabilnog životnog stila i sa vrednostima glikemija u opsegu bar jednom u 6 meseci! Rezultate samomerača bi trebalo uporediti sa rezultatima laboratorije doma zdravlja najmanje 1x godišnje. Vrednost glukoze našte izmerene u laboratoriji i na samomeraču ne bi trebalo da se razlikuje više od 20 %.

Dnevni profil glikemije podrazumeva određivanje glikemije pomoću samomerača : pre i 1.5 - 2h posle obroka, pred spavanje i u 03h ujutru (pred zoru).

U pacijenata samo na nemedikamentnoj terapiji kontrolisati dnevni profil glikemija (pre i 1.5-2h posle glavnog obroka, pred spavanja i u 03h) jednom u 2 meseca, u međuvremenu kontrola glikemija našte i postprandijalno najmanje još jednom mesečno.

U pacijenata na medikamentnoj terapiji oralnim agensima kontrolisati dnevni profil glikemija jednom mesečno, u međuvremenu kontrola glikemija našte i postprandijalno najmanje još jednom nedeljno.

U pacijenata na terapiji insulinom ili kombinovanoj terapiji (oralni agensi + insulin) kontrolisati dnevni profil glikemija jednom nedeljno, u međuvremenu kontrola glikemija našte i postprandijalno najmanje još jednom nedeljno.

U pacijenata na intenziviranoj insulinskoj terapiji kontrolisati dnevni profil glikemija 1 do 2 puta nedeljno, u međuvremenu kontrola glikemija našte i postprandijalno najmanje još 3 puta nedeljno.

Redovnom samokontrolom pacijenti sagledavaju vrednosti glikemije pre odnosno posle obroka u korelaciji sa vrstom i veličinom obroka kao i u odnosu na to da li su tokom dana imali dovoljno fizičke aktivnosti koja im je neophodna. Jednostavnim merenjem glikemije, pacijent zna koje mere može sam preduzeti da bi što bolje regulisao vrednosti glikemija u toku dana (smanjiti ili povećati obrok, prilagoditi ga principima zdrave ishrane, smanjiti ili povećati fizičku aktivnost) jer su svi navedeni parametri, pored redovne terapije u direktnoj korelaciji sa nivoima šećera u krvi tokom dana. **Redovnim donošenjem dnevnih profila na uvid, izabrani lekar može da utvrdi da li je pacijent dobro regulisan ili ne odnosno da li mu je postojeća terapija adekvatna i da shodno tome na vreme (dok se nisu pojavile komplikacije) preporuči novu terapiju koja će smanjiti dnevne oscilacije šećera u krvi odnosno koja će pacijentu omogućiti duži i kvalitetniji život.**

2.0. Terapija lekovima

2.0.1 Oralni hipoglikemici

Oralni hipoglikemici koji su dostupni na našem tržištu za terapiju dijabetes mellitusa su podeljeni u sledeće grupe :

- 1) derivati sulfonilureje***
- 2) meglitinidi (kratkodelujući insulotropni agensi)***
- 3) bigvanidini***
- 4) inhibitori alfa-glukozidaze***
- 5) PPAR γ agonisti , tiazolidinedioni ili glitazoni***
- 6) PPAR α , γ agonisti (glitazari)***
- 7) Potenciranje inkretinskog efekta : DPP 4 inhibitori, GLP-1 mimetici, GLP-1 analozi***

Oralni hipoglikemici dele se prema mehanizmima delovanja na:

- a) grupu koja pretežno utiče na insulinsku rezistenciju, odnosno potencira efekte insulina u ciljnim tkivima, jetri, mišićima i masnom tkivu,

b) na lekove koji stimulišu lučenje insulina iz beta-ćelija pankreasa (utiču na disfunkciju beta ćelija pankreasa),

c) i grupu lekova koji kontrolišu brzinu apsorpcije glukoze.

Grupi lekova sa pretežitim efektom na insulinsku rezistenciju pripadaju bigvanidini, tiazolidinedioni i PPAR α , γ agonisti, lučenje insulina stimulišu preparati sulfonilureje, meglitinidi , DDP 4 inhibitori, GLP-1 analozi, GLP-1 mimetici, dok na brzinu apsorpcije glukoze utiču inhibitori α -glukozidaze .

Kako bi se oralni hipoglikemici mogli uspešno primenjivati u lečenju šećerne bolesti potrebno je poznavati mehanizme delovanja, efekat na regulaciju glikemije, moguće neželjene efekte i kontraindikacije za svih sedam grupa oralnih hipoglikemika.

1)Derivati sulfonilureje

Primarni način delovanja derivata sulfonilureje je stimulacija produkcije i lučenja insulina iz beta-ćelija pankreasa. Sulfonilureje se vezuju na specifične receptore na membranama beta-ćelija pankreasa što dovodi do zatvaranja kalijumovih kanala zavisnih od ATP-a. Nastaje depolarizacija membrane beta-ćelija koja kao rezultat ima otvaranje kalcijumovih kanala, ulazak kalcijuma u ćelije pankreasa i stimulaciju oslobađanja insulina. Pretpostavka za njihovo djelovanje je stoga postojanje očuvanih β -ćelija pankreasa. Novije generacije sulfonilureja imaju i ekstrapankreasne efekte, smanjuju povećanu proizvodnju glukoze u jetri i povećavaju broj receptora za insulin kao i unutarćelijske efekte insulina. Preparati sulfonilureje su najduže korišteni u monoterapiji šećerne bolesti, već od 50-ih godina prošlog veka. Preparati iz prve generacije (klorpropamid i tolbutamid) danas su napušteni, u upotrebi su preparati druge generacije : glibenklamid (Daonil ®, Maninil®), glikvidon, gliklazid (Diprian ®, Diaprel MR ®), glipizid i glimepirid (Amaril ® Limeral ®). Sulfonilureje se uglavnom dobro podnose, a zbog njihovog relativno dugog poluživota u plazmi (8-12 sati) najčešći neželjeni efekat im je hipoglikemija. Od ostalih neželjenih efekata opisuje se alkoholom podstaknuto crvenilo, kožni osipi, gubitak apetita, mučnina, ekfolijativni dermatitis, i vrlo retko , krvne diskrazije. Takođe povećavaju telesnu težinu ukoliko se uzimaju u višoj dozi duže vreme, pa se njihova primena kao leka prvog izbora ne preporučuje u lečenju dijabetičara prekomerne telesne težine. Očekivani efeket preparata sulfonilureje je sniženje HbA1c-a za 1-2%. Inicijalno ga postiže oko 70% bolesnika, da bi se nakon pet godina učinak održao samo u oko 40% bolesnika (sekundarni prestanak dejstva). Među pojedinim lekovima iz grupe sulfonilureje razlike postoje u putevima eliminacije, brzini početka delovanja, stepenu hiperinsulinemije, i trajanju efekta. Budući da se jedini izlučuje samo putem žuči, glikvidon je lek izbora za bolesnike sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom.

2) Meglitinidi (kratkodjelujući insulotropni agensi)

Mehanizam delovanja sličan je delovanju sulfonilureja, ali je stimulacija lučenja insulina brža i kraća i oponaša fiziološko lučenje insulina. Insulotropni učinak repaglinida takođe se ostvaruje zatvaranjem kalijumovih kanala i povećanjem intraćelijskog sadržaja kalcijuma, ali se repaglinid osim na receptore za sulfonilureju vezuje i na posebna receptorska mesta. Rezultati in vitro i in vivo istraživanja ukazuju da je insulotropni efekat glinida zavistan od koncentracije glukoze, tj. delotvorniji je pri višim koncentracijama glukoze u krvi. Brži nastup delovanja, kao i kraće delovanje, daju glinidima mesto u lečenju postprandijalnih glikemija (glikemija nakon obroka). Zbog kraćeg delovanja manja je mogućnost hipoglikemija koje bi se javljale između obroka ili tokom noći. Po efektu na smanjivanje HbA1c-a glinidi se mogu uporediti sa sulfonilurejama (1-1,5%). Poput derivata sulfonilureje i glinidi dovode do porasta telesne težine. Od glinida se u lečenju šećerne bolesti koriste repaglinid i nateglinid, a u našoj zemlji registrovan je i u upotrebi repaglinid (Reguly®). On se metabolizuje u jetri, izlučuje se isključivo putem žuči, zbog čega je prikladan za primenu kod bolesnika sa hroničnom bolesti bubrega. Uzima se 15-ak minuta pre glavnog obroka, a prednost mu je što se može izostaviti ukoliko je izostavljen i obrok. Prikladan je za primenu kod osoba starije životne dobi kod kojih su česta oštećenja bubrega i jetre (ne oštećuje jetru), a i uzimanje obroka je nepredvidivo. Od neželjenih efekata se mogu javiti prolazni poremećaji vida, glavobolje, tremor, mučnine ili dijareje i blaže hipoglikemije. Kontraindikacije za primjenu repaglinida su trudnoća i dojenje. Nalazi se u tabletama od 0,5 mg, 1 mg i 2 mg. Maksimalna dozvoljena doza je 16 mg dnevno, a pojedinačna 4 mg.

3) Bigvanidini, Metformin

Bigvanidin metformin pripada grupi antihiperглиkemika, osnovni princip delovanja mu je smanjivanje rezistencije na insulin u jetri, kao i u perifernim tkivima. Predpostavlja se i da smanjuje resorpciju glukoze u crevu. Ne utiče na lučenje insulina, već smanjuje prekomernu produkciju glukoze u jetri potencirajući efekte insulina. U perifernim tkivima stimuliše translokaciju transportera za glukozu u ćelijsku membranu. Metformin je u prvom redu indikovano za liječenje gojaznih bolesnika sa postojanjem insulinske rezistencije, dok očuvane β -ćelije pankreasa nisu uslov za njegovo delovanje. Metformin je prva linija farmakoterapije kod pacijenata sa DM tip 2, kod kojih ga je potrebno uvesti odmah po otkrivanju bolesti, svim pacijentima kod kojih nema kontraindikacija i kod kojih se ne javljaju nuspojave. Nakon uvođenja metformina ne treba prekidati njegovu primenu ni nakon uvođenja insulina. Efekat metformina sličan je preparatima sulfonilureje (smanjuje HbA1c-a za 1-2%), a prednost je nepostojanje

rizika za teže hipoglikemije, blagi anorektični učinak, i izostajanje debljanja. Metformin pokazuje plejotropne efekte kao što su stimulisanje senzitivnosti na insulin, fibrinolize, kapilarnog protoka, hemoreoloških svojstava, postishemičnog protoka, i smanjenje hipertrigliceridemije, umrežavanje fibrina, neovaskularizaciju, oksidativni stres što sve utiče na smanjenje aterogeneze. Najčešće neželjene reakcije tokom lečenja metforminom su: laktatna acidoza, mučnine, metalni ukus u ustima, povraćanje, dijareja, grčevi u trbuhu, i malapsorpcija folata i B12 vitamina. Neželjeni efekti na gastrointestinalni trakt su najčešće blagi i prolazni, ali se javljaju u oko 30% bolesnika, a mogu se ublažiti postepenim titriranjem doze. Metformin se izlučuje putem bubrega, a vreme polueliminacije je 4-8,7 sati. U našoj zemlji dostupni su preparati metformina od 500 mg, 850 mg i 1000 mg, koji se mogu davati 1-3 puta dnevno. Najveća doza metformina je 3000 mg dnevno, minimalna 1500 mg, a optimalna 2000 mg. Postepeno se uvodi u terapiju 2x250 mg i povećava se doza u intervalima 5 do 10 dana. Zbog pretpostavljenog mehanizma delovanja, odnosno zbog smanjenja insulinske rezistencije, danas se primena metformina, uz temeljne principe, razmatra već u inicijalnom lečenju šećerne bolesti tipa 2, zatim u lečenju šećerne bolesti tipa 2 u dece (iznad 10 godina), u prevenciji šećerne bolesti, kao i u lečenju sindroma policističnih jajnika. Iako nema dokaza o teratogenosti i iako se daje za indukciju ovulacije, ne preporučuje se njegoova primena tokom trudnoće i dojenja.

4) Inhibitori alfa-glukozidaze.

Inhibitori alfa-glukozidaze reverzibilno inhibiraju intestinalni enzim koji u tankom crevu razlaže složene ugljene hidrate u monosaharide. Vezuju se na receptorska mesta enzima i sprečavaju digestiju ugljenih hidrata u crevu. Time se usporava i smanjuje postprandijalni porast koncentracije glukoze u krvi. U tipu 2 šećerne bolesti mogu postići redukciju HbA1c-a za oko 0,5-1%. Ne dovode do hipoglikemije, a kako smanjuju i postprandijalne skokove insulina, smatra se da popravljaju osetivost na insulin. Redukujući postprandijalni nivo glukoze, smanjuju glukotoksični efekat na beta ćelije pankreasa. Nemaju značajnije sistemsko delovanje. Deo nerazgrađenih ugljenih hidrata dospeva do proksimalnog dela debelog creva, gde dolazi do vrenja, pa su i glavni neželjeni efekti nadutost, grčevi, flatulencija i dijareja. Zbog sklonosti opstipacijama bolje ih podnose osobe starije dobi u kojih imaju i donekle povoljan učinak, dok ga teže prihvataju mlađe i radno aktivne osobe. Na toleranciju mlečnih proizvoda ne utiče (enzim laktaza je beta-galaktozidaza). Od inhibitora alfa-glukozidaza u kliničkoj primeni su akarboza i miglitol, a u našoj zemlji je registrovana akarboza. Dostupna je u obliku tableta od 50 i 100 mg koje se uzimaju sa prvim zalogajem glavnog obroka, ili se sažvaću neposredno pre obroka. Preporučeno je da se počne od najmanje moguće doze (25 do 50 mg) koju treba vrlo postepeno povećavati. Na taj način se smanjuje učestalost i intenzitet neželjenih efekata gastrointestinalnog trakta, pa je i saradnja pacijenta bolja, a nastavljanjem terapije neželjeni efekti se značajno

smanjuju. Zbog nedostatka pouzdanih podataka, odnosno kontrolisanih kliničkih studija za sada se ne preporučuje uzimanje akarboze trudnicama i dojiljama. Kontraindikovana je primena akarboze kod pacijenata koji imaju velike hernije, intestinalnu opstrukciju ili intestinalne ulkuse (odnosno stanja koja se pogoršavaju pri povećanom stvaranju gasova u crevima). Mehanizam delovanja akarboze i efekti pretežno na postprandijalnu glikemiju navode na preventivnu primenu akarboze u početnim fazama šećerne bolesti, tj. u fazi oštećene tolerancije glukoze, gde bi trebala usporiti progresiju u tip 2 šećerne bolesti, kao i u terapiji reaktivnih hipoglikemija. Takođe se efektom na postprandijalnu glikemiju objašnjavaju izrazito povoljni efekti na kardiovaskularne ishode potvrđeni metaanalizama sprovedenih randomiziranih studija.

5) PPAR γ agonisti , tiazolidinedioni ili glitazoni

Tiazolidinedioni popravljaju kontrolu glikemije smanjujući rezistenciju ciljnih tkiva, posebno masnog tkiva na insulin i smanjujući produkciju glukoze iz jetre. Takođe smanjuju nivo slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji. Radi se o novom mehanizmu delovanja, tj. o grupi lekova koji su aktivatori nuklearnog transkripcijskog faktora PPAR gama (peroxysome proliferator-activated receptor gamma), a koji ima važnu ulogu u ekspresiji ključnih regulatornih gena u metabolizmu masti i ugljenih hidrata. Stimulisana je sinteza proteina osetljivih na insulin koji učestvuju u metabolizmu glukoze (npr. transportera za glukozu), kao i modifikovana diferencijacija adipocita u prilog stvaranju malih adipocita osetljivijih na efekte insulina. To je grupa lekova koji su rezultat farmakogenetičkih istraživanja u šećernoj bolesti, tj. razvijanja novih lekova koji utiču na genetske mehanizme. Danas su u SAD-u i Japanu u širokoj primeni roziglitazon i pioglitazon, a u našoj zemlji je registrovan pioiglitazon (Oglition ®). Kao i za metformin, ispituje se njegova delotvornost u prevenciji šećerne bolesti, kao i u sindromu policističnih jajnika. Kao najčešće neželjene reakcije opisane su: retencija tečnosti sa pojavom edema, anemija i porast telesne težine. Zbog retencije tečnosti kontraindikovana je njihova primena u bolesnika sa dekompenzovanom srčanom insuficijencijom (NYHA I-IV). Roziglitazon je odobren 1999. godine na temelju dokaza o njegovoj efikasnosti u regulaciji glikemije. U međuvremenu su prikupljeni podaci iz dugoročnih randomiziranih studija praćenja bolesnika, kao i iz postmarketinških ispitivanja, pa je ukazano i na neke nove i neočekivane neželjene efekte. Kao prvi vrlo retki neželjeni efekat zabeležena je pojava makularnog edema (novonastalog ili pogoršanje već postojećeg), posebno u bolesnika u kojih je rosiglitazon primenjivan u kombinaciji sa insulinom. Takođe je dugotrajnijim praćenjem bolesnika uočena učestalija pojava fraktura u žena i to posebno u području šaka, nadlaktica i stopala, što nisu primarne lokalizacije osteoporotičnih fraktura. Najviše polemika izazvala je metaanaliza kardiovaskularnih ishoda objavljena u The New England Journal of Medicine, 2007 godine, a koja je upozorila na učestaliju pojavu akutnog infarkta miokarda u bolesnika lečenih

rosiglitazonom. Bilo je niza primedbi na odabir studija koje su uključene u metaanalizu, zbog čega su i prevremeno objavljeni rezultati studije RECORD kojom su kroz šest godina praćeni upravo kardiovaskularni događaji u bolesnika lećenih rosiglitazonom i upoređivani sa ishodima u bolesnika lećenih metforminom i sulfonilurejom. Studija nije potvrdila učestaliju pojavu srčanog infarkta ili veću kardiovaskularnu smrtnost u bolesnika lećenih rosiglitazonom. Na temelju detaljnih analiza svih kliničkih ispitivanja, regulatorna tela kao što su FDA i EMEA odobrila su i nadalje primenu lekova iz grupe tiazolidinediona, zaključivši da dobrobit lečenja nadilazi rizik primene tih lekova u tipu 2 šećerne bolesti, ali uz upozorenje na kontraindikacije kao što su srčana insuficijencija i akutni koronarni sindrom. Kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca rosiglitazon bi se trebao primeniti nakon procene individualnog rizika. Ne preporučuje se primena rosiglitazona i pioglitazona u trudnoći, za vrijeme dojenja i osobama mlađim od 18 godina, a kontraindikovano je i kod osoba sa oštećenjem jetre, kao i uznapređovalom bubrežnom slabošću. Tiazolidinedioni dovode do snižavanja HbA1c-a za 1-1,4%, primeneni kao monoterapija, a u poređenju i sa metforminom i sulfonilurejom najduže postižu zadovoljavajuću regulaciju glikemije. Kako osim na regulaciju glikemije utiču i na redistribuciju masnog tkiva iz visceralnog bazena u potkožno tkivo, pokazuju antiinflamatorne i imunomodulatorne efekte, danas se razmatra njihova primena i u nealkoholnom steatohepatitisu, upalnim bolestima creva, psorijazi, kao i adjuvantna terapija u nekim malignim bolestima.

6) PPAR α , γ agonisti (glitazari)

Najpoznatiji glitazari muraglitazar i tesaglitazar više nisu u upotrebi zbog pojave ozbiljnih neželjenih efekata čija je u incidenca u postmarketinškom praćenju lekova bila visoka. Muraglitazar je povećavao incidencu srčanog zastoja i infarkta miokarda, dok je tesaglitazar bio udružen sa smanjenjem glomerularne filtracije.

7) Analoz i inkretina, Potenciranje inkretinskog efekta : DPP 4 inhibitori (vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin), GLP-1 mimetici (exenatide), GLP-1 analoz i (liraglutid)

Endogeni regulatorni peptidi, odnosno hormoni gastrointestinalnog trakta , djeluju sinergistički sa insulinom u regulaciji glikemije, a njihovo lućenje je kod pacijenata sa dijabetesom takođe poremećeno. Od regulatornih peptida najviše su proučavani glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1) i insulinotropni hormon zavistan o glukoz i (GIP) koji pozitivno djeluju na homeostazu glukoze. Procenjuje se da inkretinski hormoni podstiču oko 20-60% insulinskoga odgovora na pojedeni obrok. Budući da delovanje inkretinskih hormona na insulin zavisi isključivo od količine glukoze, inkretinski hormoni imaju tek neznatan efekat na nivoe insulina odnosno glukagona u stanju normoglikemije, što je važno u zaštiti od hipoglikemije. Stoga se pristupilo istraživanju

analoga GLP-1 čiji bi farmakokinetički profil udovoljavao mogućnostima kliničke primene. Liraglutid (Victoza®) i exenatid su takvi analozi, i moraju se primenjivati parenteralno. GLP-1 deluju na L-ćelije koje se nalaze u ileumu i kolonu, a GIP na K-ćelije koje se nalaze u dvanaestopalačnom crevu koje su odgovorne za lučenje endogenih regulatornih peptida. I jedan i drugi hormon imaju kratki poluživot, između dva i pet minuta, a razlog tome je njihova brza inaktivacija od strane dipeptidil peptidaze IV (DPP-4), u krvotoku široko rasprostranjenog enzima koji se veže za ćelijsku membranu u mnogim tkivima, uključujući gastrointestinalni trakt, jetru, bubrege, limfocite i endotelne ćelije. Brza razgradnja sa DPP-4 ograničava delovanje GLP-1 i GIP-a na homeostazu glukoze, a upravo je kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2 aktivnost DPP-4 u plazmi povišena. Osim što GLP-1 i GIP podstiču lučenje insulina iz beta-ćelija pankreasa, u istraživanjima na miševima utvrđeno je da pogoduju proliferaciji beta-ćelija i preživljavanju ćelija Langerhansovih ostrvaca. Povećanje nivoa inkretinskih hormona u cirkulaciji radi smanjenja glukoze u krvi novi je pristup lečenju dijabetesa tipa 2. Inhibitori enzima DPP-4 su lekovi koji se mogu primenjivati oralnim putem. Na svetskom tržištu su to sitagliptin (Januvia®), saxagliptin (Onglyza®) i vildagliptin. Očekivani efekat je sniženje HbA1c-a za 0,5-0,8%; tablete sitagliptina se dobro podnose i ne dovode do promena u telesnoj težini. Od mogućih neželjenih efekata razmatraju se učestalije infekcije respiratornog trakta. Kontraindikovana je njihova primena u trudnoći, tokom dojenja, kod dece, kao i kod osoba sa uznapredovalim oštećenjem bubrega.

3.0 Terapija dijabetesa tip 2

Oralni hipoglikemici se koriste u lečenju pacijenata sa dijabetes mellitusom tipa 2. Posle postavljanja dijagnoze, pacijentima sa DM tip 2 savetuje se prvo dijeta i fizička aktivnost. Ako se tokom 2-3 meseca ne može postići odgovarajuća kontrola nivoa glukoze u krvi, u terapiju se uvodi oralni hipoglikemik. Kada su pri postavljanju dijagnoze prisutni i simptomi i jako visoka glikemija (> 20 mmol/l, HbA1c $>$ ili = 9%) lekovi mogu biti uvedeni i ranije. Posle započinjanja terapije, stalno treba pratiti nivo glikemije i HbA1c. Ako se ne postiže odgovarajuća kontrola monoterapijom treba razmotriti titrirati dozu ili razmotriti uvođenje drugog leka (različitog mehanizma dejstva), a kasnije i trećeg. U slučaju dugotrajne loše kontrole glikemije, u terapiju treba uvesti i insulin.

Tabela br.8. Opšti pristup terapiji gojaznih pacijenata sa dijabetesom tipa 2

Nefarmakološka terapija

1. Ishrana i fizička aktivnost

Farmakološka terapija

2. Monoterapija

-metformin

3. Kombinacija oralnih agenasa

-metformin+ derivati sulfonilureje, meglitinidi, inhibitori α -glukozidaze

4. Oralni preparat (i) + insulin

5. Insulin

Tabela br.9. Opšti pristup terapiji negojaznih pacijenata sa dijabetesom tipa 2

Nefarmakološka terapija

1. Ishrana i fizička aktivnost

Farmakološka terapija

2. Monoterapija

-derivati sulfonilureje

-metformin

-meglitinidi

-inhibitori α -glukozidaze

3. Kombinacija oralnih agenasa

-derivati sulfonilureje, meglitinidi, inhibitori α -glukozidaze + metformin

4. Oralni preparat (i) + insulin

5. Insulin

4.0. Insulinska terapija

Insulin je hormon kojeg luče beta ćelije Langerhansovih ostrvaca pankreasa, i predstavlja jedan od najznačajnijih hormona. Insulin poboljšava unos glukoze u ćelije, pojačava oksidaciju glukoze, povećava depoe glukoze u obliku glikogena u jetri i mišićima, stimuliše produkciju masti iz glukoze, aktivira lipoproteinsku lipazu za stvaranje masnih kiselina, katabolizuje glukokortikoide i tireoidne hormone, pomaže pretvaranje proteina u glukozu. U slučaju da ga u organizmu nedostaje u potpunosti ili ga ima u nedovoljnim količinama, mora se unositi parenteralnim putem. Indikacije za upotrebu insulina su Diabetes mellitus Tip1, Diabetes mellitus Tip2 kod pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola glikemije dijetom i/ili oralnim hipoglikemicima, dijabetes posle pankreatektomije i Gestacijski dijabetes. Kontraindikacije za upotrebu insulina predstavljaju preosetljivost na insulin, gojaznost i hipoglikemijska koma. Najčešći neželjeni efekti primene insulina su : hipoglikemijska kriza i koma, alergijske reakcije, insulinska rezistencija, povećanje telesne mase i lipodistrofija na mestu aplikacije. Lekovi koji pojačavaju dejstvo insulina su: salicilna kiselina, klofibrat, beta-blokatori, paracetamol, oksitetraciklini, metil-dopa. Lekovi koji smanjuju efekat insulina su: kortikosteroidi, oralni kontraceptivi, diuretici, nikotinska kiselina i derivati, izoniazid. Insulin se daje jednom ili više puta dnevno s.c. (subkutano), u dozi koju odredi lekar. Doziranje je individualno.

Prema dužini trajanja dejstva različite formulacije insulina se najčešće klasifikuju na :

a. Brzodelujući insulini - Dužina trajanja 6-8 sati, aplikacija s.c.(subkutano) ili I.V.(intravenski).

b. Insulinski analozi kratkog delovanja - Dužina trajanja 4-5 sati, aplikacija s.c.

c. Srednjedugodelujući insulini - Dužina trajanja 16-20 sati, aplikacija s.c. jednom do dva puta dnevno.

d. Fiksne mešavine brzodelujućeg i srednjedugodelujućeg insulina - Manji procenat brzodelujućeg insulina + veći procenat srednjedugodelujućeg insulina. Dužina trajanja 16-20 sati, aplikacija s.c. jednom do dva puta dnevno, pola sata pre obroka.

e. Fiksne mešavine insulinskih analoga kratkog i srednjeg delovanja .

f. Insulinski analozi dugog dejstva - Dužina dejstva 24h, daje se s.c. jednom dnevno, nema "pika"-skoka koncentracije, kombinuje se sa brzodelujućim insulinom ili oralnim hipoglikemicima.

Na dužinu trajanja mogu uticati individualne razlike i status pacijenta, mesto primene insulina, vrsta i doze insulina.

Prirodni insulin je nemodifikovani kristalni insulin. To je bistri rastvor sa relativno brzim početkom i kratkim trajanjem dejstva. Zbog toga je neophodna njihova primena 30 minuta pre obroka.

Supstitucijom aminokiselina u prirodnom insulinu dobijeni su **brzodelujućí analozi insulina – lizpro, aspart i glulizin**. Dejstvo im nastupa brže i traje kraće u odnosu na prirodni insulin. To omogućava da se primenjuju neposredno pre obroka.

Preparati sa produženim dejstvom dobijaju se taloženjem insulina protaminom ili cinkom. Primenjuju se u vidu suspenzije omogućavajući sporo oslobađanje insulina. Primer je izofan insulin.

Insulini sa dugim dejstvom su glargin i detemir. Ovi insulinski analozi su nastali sa ciljem da obezbede bazalnu 24-časovnu insulinizaciju. Primenjuju se nezavisno od obroka i doba dana.

Vreme davanja insulina zavisi od vrste insulina i njegove namene :

-Brzodelujućí humani (Actrapid Penfil ®, Insuman Rapid ®, Humulin R®) – 35 do 45 minuta pre obroka

-Brzodelujućí savremeni insulin (analog) (NovoRapid FlexPen ®) - neposredno pred ili posle obroka

-Bifazni humani (Mixtard 30 Penfil®) - 35 do 45 minuta pre obroka

-Bifazni savremeni insulin (NovoMix 30 FlexPen ®) – neposredno pred ili posle obroka

-Dugodelujućí insulini (Lantus Solo Star ®, Levemir FlexPen ®) – nezavisno od obroka, stalno u isto vreme

Bifazni insulini – njihovo dejstvo je kombinacija dva gde brza komponenta počinje da deluje odmah, a spora komponenta nešto kasnije. Daju se u vreme doručka i večere i tada brza komponenta sprečava porast koncentracije šećera u krvi nakon doručka/večere, a spora komponenta počinje da deluje i pokriva potrebe u vreme ručka/tokom noći. Pošto brza komponenta reguliše koncentraciju šećera u vreme jela, bitno je dati ih 30-45 minuta pre obroka ukoliko se radi o preparatima humanog insulina, tj neposredno pred obrok ili čak odmah nakon obroka kada se radi o savremenim bifaznim insulinima.

Kao isključiva terapija kod Diabetes mellitus Tip 1, insulinska terapija može biti:

-Intenzivirana (sa višekratnim davanjem brzodelujućeg insulina pred glavne obroke i srednjedugodelujućeg ili dugodelujućeg insulina pred spavanje).

- 3 x pred glavne obroke brzodelujućí insulin + srednjedugodelujućí pred spavanje.
- 3 x pred glavne obroke brzodelujućí insulin + srednjedugodelujućí ujutro i uveče.
- 3 x pred glavne obroke brzodelujućí analog + srednjedugodelujućí pred spavanje.
- 3 x pred glavne obroke brzodelujućí analog + srednjedugodelujućí ujutro i uveče.
- 3 x pred glavne obroke brzodelujućí insulin + dugodelujućí analog jednom dnevno.
- 3 x pred glavne obroke brzodelujućí analog + dugodelujućí analog jednom dnevno.

-Konvencionalna (u jednoj ili dve doze kombinacijom brzodelujućeg i srednjedugodelujućeg insulina ili “fiksne mešavine”(brzodelujućí + srednjedugodelujućí insulin) u različitim proporcijama).

- brzodelujućí + srednjedugodelujućí insulin ujutro i uveče.
- fiksna mešavina brzodelujućeg + srednjedugodelujućeg insulina ujutro i uveče.

Na tržištu Srbije dostupni su sledeći insulini :

-insulini kratkog dejstva, humani - ACTRAPID PENFILL (Hemofarm Srbija), INSUMAN RAPID SOLO STAR (Aventis Intercontinental Francuska),

-insulin humani, kristalni - HUMULIN R (Lilly France S.A.S Francuska),

-insulin aspart (analog humanom) - NOVORAPID FLEXPEN (Novo Nordisk Danska), NOVOMIX 30 FLEXPEN -aspart insulina/aspart insulina kristalizovan sa protaminom u odnosu 30/70 (Novo Nordisk Danska),

-insulin glulizin – APIDRA SOLO STAR (Aventis Pharma Deutschland GmbH Nemačka),

-insulin srednje dugog dejstva, humani - INSULATRD PENFILL (Hemofarm Srbija),

-rekombinantni humani insulin - INSUMAN BAZAL SOLO STAR (Aventis Intercontinental Francuska),

-insulin humani izofan - HUMULIN NPH (Lilly France Francuska),

-insulin srednje dugog dejstva u kombinaciji sa insulinom kratkog dejstva, humani - MIXTARD 30 PENFILL (Hemofarm Srbija), INSUMAN COMB 25 SOLO STAR (Aventis Intercontinental Francuska),

-insulin humani protamin izofan 70%, insulin humani kristalni 30% - HUMULIN M3 (Lilly France Francuska),

-insulin glargin - LANTUS SOLO STAR (Aventis Intercontinental Francuska),

-insulin detemir - LEVEMIR FLEXPEN (Novo Nordisk Danska),

-insulin lispro – HUMALOG (Eli Lilly Export Švajcarska),

U dijabetičara sa Tip1 bolesti preporučuje se intenzivirana insulinska terapija zbog bolje regulacije glikemije tokom 24 sata, gde se prandijalne i postprandijalne potrebe za insulinom zadovoljavaju preprandijalnim davanjem kratkododelujućeg insulina, a bazalne potrebe “podmiruje” srednjedugododelujući ili dugododelujući insulin. Nasuprot konvencionalnoj terapiji u kojoj se ukupna količina insulina primenjuje u jednoj ili dve dnevne doze, intenzivirana insulinska terapija obuhvata višekratnu primenu insulina brzog dejstva u vidu bolusa (60% dnevne doze) uz primenu jedne doze insulina sa dugim dejstvom ujutru i uveče za održavanje bazalne insulinizacije (40 % dnevne doze), što je najpribližnije fiziološkom lučenju insulina.

Kod pacijenata na intenziviranoj insulinskoj terapiji češće se može javiti hipoglikemija. Može nastati ukoliko je doza insulina suviše velika u odnosu na potrebe pacijenata za insulinom, nakon preskakanja obroka ili kao posledica neplanirane i /ili naporene fizičke aktivnosti. **Simptomi hipoglikemije su :** hladni znoj, hladna bleđa koža, zamor, nervoza, tremor, anksioznost, konfuzija, teškoće u koncentraciji, pospanost, povećana glad, poremećaj vida, glavobolja i mučnina. Pacijente i članove njihovih porodica treba obučiti kako da prepoznaju prve simptome hipoglikemije i na koji način da reaguju : oralno uneti glukozu 15-20 g ili bilo koji oblik ugljenih hidrata koji sadrži glukozu ; ako je pacijent bez svesti potrebna je primena glukagona i.m. ili s.c.

Vid intenzivirane insulinske terapije predstavlja i upotreba insulinske pumpe koja omogućava bazalnu infuziju insulina 24 h dnevno, kao i primenu u vidu bolusa tokom obroka. Korišćenjem se može poboljšati kontrola glikemije i smanjiti velika fluktuacija glikemije tokom dana. Omogućava pacijentima fleksibilnije planiranje vremena i sadržaja obroka, kao i planiranje fizičke aktivnosti. Ipak, insulinska pumpa nije namenjena svi pacijentima zbog načina upotrebe, cene i potrebe za češćim merenjem nivoa glukoze u krvi.

Lečenje insulinom osoba sa dijabetes melitusom tip 2 može biti potrebno ako se odgovarajuća kontrola bolesti ne može postići ni maksimalnim dozama oralnih hipoglikemika. Ipak treba prvo proveriti da li su ishrana i fizička aktivnost zadovoljavajući i isključiti faktore koji mogu uticati na terapiju (hronične infekcije, hipertireoza, primena drugih lekova). Insulin može biti potreban

ranije: na početku lečenja (tzv. "primarni" neuspeh oralnih hipoglikemika što ukazuje da pacijent možda ima dijabetes mellitus tip 1) ili kada pacijent prestane da reaguje na oralne hipoglikemike (tzv. "sekundarni" neuspeh, najčešće povezan sa progresijom bolesti i iscrpljivanjem rezidualnog kapaciteta insulinske sekrecije).

Prema preporukama IDF (International Diabetes Federation) insulin treba dodati na maksimalnu dozu oralnih agenasa kada je HbA1c > 7,5%.

Za inicijalnu terapiju najčešće je dovoljna jedna doza insulina srednje dugog ili dugog dejstva kao dodatak na postojeću terapiju oralnim preparatima. Preporučena je jedna doza bazalnog (izofan ili glargin) insulina, 10 i.j pre spavanja uz oralne hipoglikemike pre glavnih obroka. Insulini brzog dejstva obično nisu potrebni. Ako se javi potreba uvođenja dve dnevne doze, treba razmotriti prelaz na monoterapiju insulinom.

Uvođenje monoterapije insulinom kod dijabetesa tipa 2 potrebno je kada je, i pored maksimalne doze oralnih hipoglikemika, nefarmakološke terapije i pravilne edukacije pacijenata, glikemija našte > 7 mmol/l i HbA1c > 7,5%. Terapija može biti :

-konvencionalna insulinska terapija (2 dnevne doze)

-intenzivirana insulinska terapija samo u osoba sa potrebom da fleksibilnošću doza zbog načina života ili izbora preparata

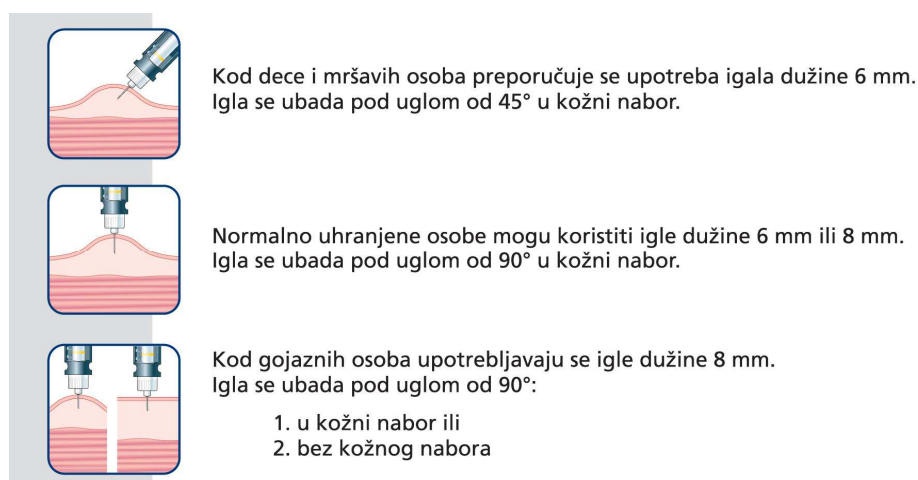
-fiksne mešavine humanih insulina (posebno u uslovima stabilne glukoregulacije)

U principu, **doza insulina** je individualna za svakog dijabetičara i titrira se da bi se postigle zadovoljavajuće glikemije u toku 24 sata, vodeći računa o ishrani i fizičkoj aktivnosti, prethodnim iskustvima sa insulinskom terapijom, prethodnim iskustvima sa hipoglikemijama i stanjem mesta davanja insulina. Okvirno predložene doze insulina su 0,3 do 0,7 I.J., pa do 1,0 I.J. najčešće 0,5 I.J. po kilogramu telesne težine . U rasporedu i veličinama doza mora se uzeti u obzir da srednjedelujući insulini zadovoljavaju noćnu potrebu koja iznosi oko 50% ukupne dnevne doze , kratkodelujući insulini sprečavaju porast glikemije posle obroka, da postoji velika jutarnja potreba za insulinom zbog nedostatka insulina na kraju noći i da u mladih osoba potreba za insulinom je velika i promenljiva. Preporučuje se 25% brzodelujućeg insulina pred spavanje od ukupne doze, a 75% brzodelujućeg insulina pred obroke, i to 40% pred doručak, pred ručak 30% i pred večeru 30% . Ako intenzivirana insulinska terapija teži idealnoj regulaciji glikemije, vrednosti na tašte i pred obrok moraju se kretati od 3,9 do 5,6 mmol/l, a postprandijalno moraju biti niže od 8,9 mmol/l. U 3h ujutro glikemija mora biti veća od 3,6 mmol/l. Kod prihvatljive regulacije glikemija na tašte i preprandijalno se kreće od 3,3 do 7,0 mmol/l, postprandijalno niže vrednosti od 11,1 mmol/l, i u 3h ujutro više vrednosti od 3,6 mmol/l .

Insulin se primenjuje parenteralno i to supkutano - pod kožu, ali se u hitnim stanjima može primeniti i intravenski ili ređe intramuskularno. Intraperitonealno ubrizgavanje insulina koristi se kod dijabetičara sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom koji su na peritonealnoj dijalizi. Insulin se može apsorbovati preko pluća, pa inhalacija aerosola predstavlja perspektivni put primene.

Insulin se primenjuje davanjem injekcije u potkožno tkivo. Za tu svrhu se upotrebljavaju pen brizgalice i posebne insulinske igle za jednokratnu upotrebu. Mesto ubrizgavanja nije neophodno očistiti alkoholom, kao što je to slučaj kod drugih injekcija. Nakon ubadanja igle insulin se istiskuje u potkožno tkivo pritiskanjem dugmeta za ubrizgavanje insulina, tj klipa pen brizgalice. Zbog jako male debljine igle potrebno je vreme da se insulin istisne iz rezervoara brizgalice, pa se stoga obavezno dugme drži pritisnuto i igla se ne vadi iz potkožnog tkiva najmanje 5 sekundi. Kada se igla izvadi, mesto uboda ne treba trljati. Primena suviše kratke igle (6 mm) kod gojazne osobe može da dovede do nepravilne resorpcije insulina.

Slika 3. Pravilno davanje insulina



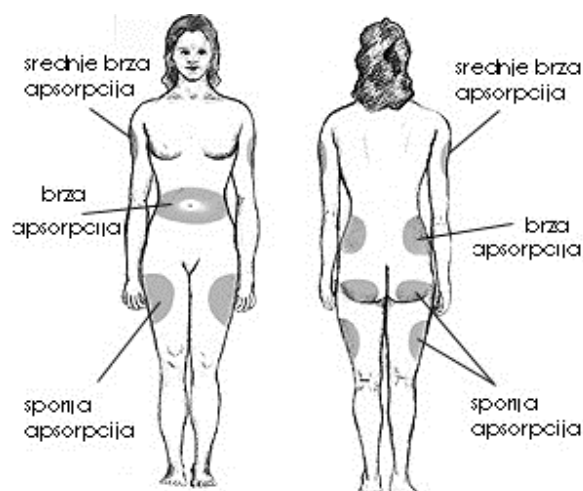
Brzina dejstva insulina zavisi od mesta ubrizgavanja. Insulin se ubrizgava u jednu od 4 oblasti:

1. Prednji trbušni zid
2. Nadlaktica
3. Bedra
4. Sedalni predeo

Najbrže deluje insulin dat u predelu stomaka, a najsporije dat u sedalni predeo. Insulin se ubrizgava uvek samo u jednu oblast tela za koju se pacijent opredelio. Promena oblasti

dovodi do razlika u brzini nastupanja i dužini trajanja dejstva insulina. Pacijent treba da menja mesto i stranu davanja insulina, u okviru oblasti u kojoj vrši ubrizgavanje. Stalno ubrizgavanje insulina u isto mesto može dovesti do oštećenja potkožnog tkiva (hipertrofija i lipoatrofija).

Slika 4 .Mesta ubrizgavanja i brzina apsorpcije insulina



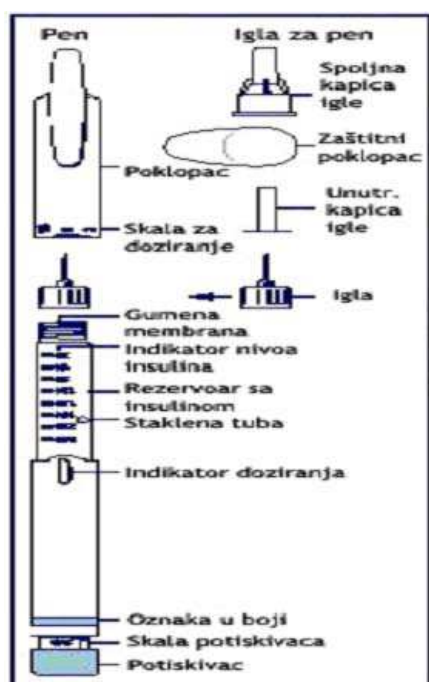
Insulin se pakuje u različite forme - od bočica (flakona), preko karpula, do penova za jednokratnu upotrebu, u koncentracijama 100 i.j. (insulinskih jedinica) po mililitru. Na svakom pakovanju insulina stoji datum proizvodnje i rok trajanja. Nekada je primena insulina zahtevala upotrebu šprica i igala, međutim danas se skoro svi oblici insulina primenjuju uz pomoć brizgalica u obliku olovke - Pen system i pomoću subkutane insulinske pumpe. Takva primena je praktična za svakodnevna injektiranja, vrlo jednostavna i sterilna. Ubrizgavanje insulina pomoću pumpe je najbolji način jer se insulin ubrizgava kontinuirano. Nedostaci ove metode su ti što pumpa mora da bude tokom 24h uz bolesnika.

Pen system se danas najviše koristi za doziranje insulina. Insulinski penovi odnosno insulinske olovke sastoji se od insulinskog kertridža koji može biti sastavni ili odvojeni deo sistema, točkića za merenje doza , jednokratne insulinske igle za doziranje . Pen system uveden je prvi put i reklamiran kao Novo Pen® od strane danske kompanije Novo Nordisk 1985. godine . Danas kompanije Novo Nordisk, Aventis i Eli Lilli proizvode olovke za većinu svojih insulina. Na našem tržištu postoje dva tipa insulinskih olovki : trajane i napunjene. Trajne olovke koriste zamenljivi insulinski kertridž. Kada je insulinski kertridž prazan, prazna patrona se odlaže, stavlja se nova i zatvori.

Napunjena olovka je potpuno za jednokratnu upotrebu. Olovka dolazi napunjen sa insulinom, a kada je insulinski uložak ili rezervoar prazan, cela jedinica se odbacuje.

Preparati insulina se čuvaju u frižideru, a većina može da traje i do 28 dana na sobnoj temperaturi.

Slika 5. Napunjena olovka



Slika 6. Trajne olovke Novo Pen® 4 i HumaPen® Ergo II prisutne na našem tržištu





Mutni insulini (suspenzija insulina) se sastoji od 2 različite komponente. Pre svake upotrebe ovakvih insulina neophodno je ujednačiti ih, kako bi se ubrizgala jednaka količina obe komponente insulina. Homogenizacija se vrši valjanjem pen brizgalice između dlanova, a potom i okretanjem brizgalice gore dole (10-tak puta). Važno je zapamtiti da: postupak homogenizacije treba ponoviti više puta, sve dok insulin ne postane ravnomerno zamućen i bele boje.

Homogenizacija može biti otežana ukoliko je temperatura preparata niska (tek izvađen iz frižidera). Preparat treba držati na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta pre upotrebe. Kod postavljanja igle, skida se zaštitni poklopac sa igle i namota se na penkalo, odaberu se jedinice, i skida se spoljna kapica sa igle. Pen sa drži sa iglom okrenutom nagore i lagano lupka prstom po karpuli nekoliko puta da bi se mehurići vazduha sakupili na vrhu karpule.

Ukoliko je u brizgalici preostalo manje od 12 ij. insulina nije moguće dobro ujednačiti suspenziju i ovu brizgalicu ne bi trebalo upotrebljavati, već je zameniti novom.

Ukoliko se radi o kratkodelujućem insulinu, koji je bistar, mućkanje nije potrebno.

Slika 7. Homogenizacija suspenzije insulina



U slučaju da se igla ne odvije nakon davanja insulina, može doći do curenja insulina kroz iglu, što dovodi do odvajanja klipa pen brizgalice od gumene zaptivke rezervoara sa insulinom. Ovo je kvar nastao neadekvatnom upotrebom igle i pen brizgalice. Ukoliko se radi o brizgalici za višekratnu upotrebu potrebno je zameniti karpulu (uložak sa insulinom). U

slučaju upotreba brizgalica za jednokratnu upotrebu, potrebno je da uzeti novu brizgalicu. Pen brizgalicu treba upotrebljavati isključivo u skladu sa uputstvom za upotrebu. Iglu za jednu upotrebu treba navijati neposredno pred davanje insulina i odvijati je sa brizgalice odmah nakon davanja insulina. Savremene insulinske igle su veoma tanke, debljina oko 0,25-0,30 mm. Ubod ovakvim iglama je gotovo bezbolan. **Igle su namenjene isključivo za jednokratnu upotrebu. Ponovna upotreba iste igle može dovesti do: začepjenja igle, pa insulin ne izlazi iz brizgalice, istupljivanja igle i značajnog smanjenja komfora primene terapije (oštećenje kože i bol), skidanje zaštitnog silikonskog nanosa i direktnog kontakta kože sa metalom od koga je igla napravljena, što često uzrokuje alergijsku reakciju.** Alergijske reakcije na insulin su moguće ali su veoma retke. Daleko češće se radi o alergijskoj reakciji na metale (nikl) od kojih je načinjena insulinska igla. Upravo zbog toga su prevučene tankim slojem silikona koji sprečava direktan kontakt metala igle i kože. Ponovljenom upotrebom igle dolazi do skidanja silikonskog sloja i povećanog rizika od pojave alergijske reakcije na mestu uboda.

U praćenju efekata terapije insulinom treba redovno 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. Neophodno je da pacijent ovlada i usvoji adekvatno korišćenje pribora za davanje insulina, tačnu samokontrolu glikemija u odgovarajuće vreme, prevenciju, prepoznavanje i lečenje hipoglikemija, razumevanje apsorpcionih karakteristika preparata insulina koje koristi, promene potreba za insulinom sa primenom veličine obroka i stepena fizičke aktivnosti i sposobnost samostalne promene doze insulina, kao potrebu za stalnim i slobodnim kontaktom sa timom za dijabetes.

5.0 Akutne komplikacije dijabetesa

5.1. Dijabetesna ketoacidoza (DKA)

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. Dijagnostički kriterijumi za DKA: glikemija >14 mmol/l, pH krvi < 7,3 , nivo bikarbonata < 15 mEq/l, uz prisutnu ketonuriju ili ketonemiju. Terapijski pristup u dijabetesnoj ketoacidozi podrazumeva dobru intarvensku rehidraciju, nadoknadu elektrolita , aplikaciju insulina.

5.2. Laktatna acidoza

Laktatna acidoza je metabolička acidoza praćena porastom nivoa laktata više od 5 mmol/L. Mortalitet je visok i dostiže čak 30%. 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. Tretman laktatne acidoze u dijabetesu se zasniva na adekvatnoj nadoknadi bikarbonata.

5.3. Dijabetesno hiperosmolarno neketogeno stanje

Dijabetesno hiperosmolarno neketogeno stanje (DHN) karakteriše: hiperglikemija (koja može ići i do 50 mmol/L), dehidracija sa prerenalnom uremijom, depresija funkcije nervnog sistema, neretko koma, a ketoza nije prisutna. Značajna karakteristika ovog stanja je hiperglikemija bez ketonurije i acidoze. Dijagnostički kriterijumi za DHN: glikemija >33 mmol/l, pH krvi >7.3, nivo bikarbonata >15 mEq/l, uz minimalnu ili odsutnu ketonuriju ili ketonemiju. Za razliku od dijabetesne ketoacidoze kojom nekad počinje tip 1 dijabetesa, ovo stanje se obično javlja kod prethodno nedijagnostikovanog tipa 2 dijabetesa. Pristup terapiji dijabetesnog neketogenog hiperosmolalnog stanja sadrži tri glavna aspekta: inicijalna terapija; terapija tromboembolijskih komplikacija; kasniji antidijabetesni tretman. U inicijalnoj terapiji 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. Uobičajeno je da se hipotonični rastvor aplikuje tek kada se normalizuju vitalne funkcije.

5.4. Hipoglikemija u dijabetesu

Terapija hipoglikemije treba da bude uskladjena sa stepenom izraženosti simptoma i znakova (inicijalni, srednji i uznapredovali nivo hipoglikemije). Pacijenta uvek treba savetovati prepozna, da beleži učestalost i simptome hipoglikemije kao i njihove uzroke.

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 najuspešnji terapijski pokušaj, jer može podići nivo glukoze od 1 mmol/L na 12,5 mmol/L u toku 5 min.

- 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 intarvenska aplikacija dekstroze. Intarmuskularno ili supkutano glukagon mogu dati i ukućani ili prijatelji, na mestu gde se pacijent našao.

Slika 8. Simptomi hipoglikemije



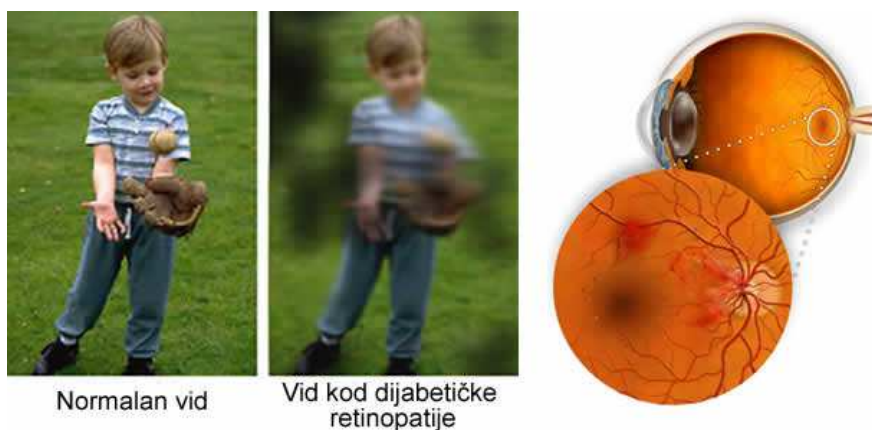
6.0 Hronične komplikacije dijabetesa

6.1 Dijabetesna retinopatija

Dijabetes je najčešći uzrok slepila kod radno sposobne populacije starosti od 20-65 godina. Slepilo je 25 puta češće kod dijabetičara nego kod opšte populacije i njegova incidencija je 50-65 na 100.000 populacije dijabetičara godišnje u Evropi. Međutim, brižljivom negom, oštećenje vida usled dijabetesa može se sprečiti kod velikog broja pacijenata. Faktori rizika za dijabetesnu retinalnu bolest su loša kontrola glikemije, povećan krvni pritisak, dužina trajanja dijabetesa, mikroalbuminurija i proteinurija, povećani trigliceridi i smanjen hematokrit, trudnoća, serumski holesterol. Smatra se da su pacijenti sa multiplim faktorima rizika pod visokim rizikom za nastanak dijabetesne retinalne bolesti. Za redukovanje rizika ili usporavanje progresije

retinopatije potrebno optimalizovati kontrolu glikemije i kontrolu krvnog pritiska. **Odrasli i deca uzrasta od 10 godina i starija sa tipom 1 dijabetesa trebalo bi da imaju inicijalni detaljni i sveobuhvatni oftalmološki ili optometrijski pregled oka u prvih 5 godina po po pojavi dijabetesa. Pacijenti sa tipom 2 dijabetesa bi trebalo da imaju inicijalni i detaljni oftalmološki ili optometrijski pregled neposredno po postavljanju dijagnoze dijabetesa. Žene sa dijagnostikovanim dijabetesom koje planiraju trudnoću ili koje su trudne bi trebalo da imaju sveobuhvatni pregled oka i trebalo bi da dobiju savet vezan za razvoj i/ili progresiju dijabetesne retinopatije. Pregled oka bi trebalo obaviti u prvom trimestru uz striktano praćenje tokom trudnoće i u prvih godinu dana po porođaju. Naknadne oftalmološke ili optometrijske preglede za pacijente sa tipom 1 i tipom 2 dijabetesa bi trebalo ponavljati jednom godišnje. Ređi pregledi (na svake 2-3 godine) mogu se raditi u slučaju predhodnih normalnih pregleda. Češći pregledi su neophodni u slučaju progresije retinopatije.** Osim retinopatije, oboleli od dijabetesa naročito stariji pacijenti češće imaju glaukom i kataraktu. Sve su ovo faktoru koji mogu uticati na gubitak vida i slepila zbog čega je uloga farmaceuta u savetovanju pacijenata da održavaju nivoe glukoze u krvi pod kontrolom, krvni pritisak i holesterol i preporučiti im i pružiti podršku u ostavljanju cigareta i prekidu pušenja. Svaki pacijent sa dijabetesom trebalo bi da preventivno poseti oftalmologa barem jednom godišnje, i odmah ako vidi male crne linije ili tačkice koje ne odlaze, primeti bilo kakve promene u vidnom polju, ako se teže prilagođava na tamu ili ima zamućen pogled.

Slika 9. Dijabetesna retinopatija



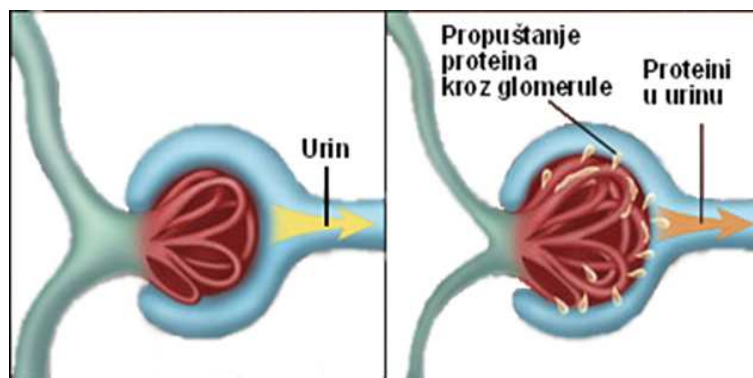
6.2 Dijabetesna oboljenja bubrega i urinarnog trakta

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.

6.2.1 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. U osnovi, dijabetesna nefropatija je glomerulsko oboljenje koje se ispoljava u oba tipa dijabetesa i čiji razvoj prolazi pet osnovnih faza : faza glomerulske hiperfiltracije, faza normoalbuminurije, faza incipijentne nefropatije kada se javlja mikroalbuminurija (UEA : 30 - 300 mg/24h), faza manifestne proteinurije, faza bubrežne insuficijencije. Primenom metaboličke i antihipertenzivne intervencije u cilju postizanja optimalne glikoregulacije i ciljnih vrednosti arterijskog pritiska, može se usporiti progresija ili čak zaustaviti razvoj bolesti ali samo u prve tri faze razvoja ovog oboljenja. **Jednom godišnje treba proveriti mikroalbuminuriju u svih pacijenata sa tipom 1 dijabetesa počevši 5 godina nakon postavljanja dijagnoze, a u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa odmah nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa. U svih pacijenata sa dijabetesom, bez obzira na nivo mikroalbuminurije, jednom godišnje je neophodno proveriti nivo kreatinina u serumu koji treba da se koristi za izračunavanje GFR (jačine glomerulske filtracije) radi procene stepena bubrežne insuficijencije.**

Slika 10. Dijabetesna nefropatija



6.2.2 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.

6.3 Kardiovaskularne bolesti (KVB)

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. Sa preventivnog aspekta, danas se čak smatra da je tip 2 dijabetesa ekvivalent koronarne bolesti te se preporučuje intenzivna kontrola svih faktora rizika za razvoj KVB u dijabetesu. Poremećaji koji su vrlo često prisutni u dijabetesu (kao što su

hipertenzija i dislipidemija, na primer) predstavljaju jasne faktore rizika za KVB, dok je dijabetes per se nezavisni faktor rizika. Brojne studije su pokazale da efikasna kontrola individualnih KV faktora rizika može prevenirati ili usporiti razvoj KVB u osoba sa dijabetesom, dok se posebna korist može očekivati od istovremene kontrole multiplih faktora rizika imajući u vidu njihovo sinergističko delovanje.

Ciljna vrednost **sistolnog AP <130 mmHg** se preporučuje za većinu pacijenata sa dijabetesom . Individualno podešavanje ciljnih vrednosti AP (više ili niže od preporučenih) može biti odgovarajuće u zavisnosti od karakteristika pacijenta i/ili terapijskog odgovora. Ciljna vrednost **dijastolnog AP** u pacijenata sa **dijabetesom je <80 mmHg**. Samo nefarmakološke mere (dijeta radi redukcije telesne težine, smanjen unos soli i alkohola, povećanje fizičke aktivnosti) se mogu primenjivati u osoba sa dijabetesom ukoliko je vrednost sistolnog AP 130-139 mmHg i dijastolnog AP 80-89 mmHg i to najduže 3 meseca; ukoliko nisu postignute ciljne vrednosti arterijskog pritiska u tom periodu neophodno je primeniti i farmakološke mere. U pacijenata sa dijabetesom neophodno je započeti primenu farmakoloških mera odmah po postavljanju dijagnoze hipertenzije (ili tokom praćenja) istovremeno sa nefarmakološkim merama, ukoliko su vrednosti sistolnog AP ≥ 140 mmHg ili dijastolnog AP ≥ 90 mmHg. **Primena ACE inhibitora ili ARB (blokatora angiotenzin receptora) u obolelih od dijabetesa su lekovi izbora u lečenju hipertenzije, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lekovima.** Primena više vrsta antihipertenziva (2 ili više lekova u maksimalnim dozama) je često neophodna u pacijenata sa dijabetesom radi postizanja ciljnih vrednosti AP. Ukoliko se primenom ACE inhibitora/ARB ne postiču ciljne vrednosti AP, lekovi izbora u drugoj liniji su diuretici i blokatori kalcijumskih kanala. U pacijenata sa dijabetesom i mikroalbuminurijom savetuje se primena ACE inhibitora/ARB i kada je AP u opsegu visoko normalnih vrednosti zbog izraženog kardio- i renoprotektivnog efekta ovih lekova. U trudnica sa dijabetesom ciljna vrednost AP je 110-129/65-79 mmHg. ACE inhibitori i ARB su kontraindikovani u trudnoći. Beta blokatori se mogu koristiti u lečenju hipertenzije, posebno kod dijabetičara koji su preležali infarkt ili imaju nestabilnu anginu pectoris. Neophodan je oprez kod bolesnika sa vegetativnom neuropatijom i koji ne prepoznaju hipoglikemije, zbog čega se preporučuje korišćenje selektivnih beta blokatora. **Kod izbora medikamenata za arterijsku hipertenziju neophodno je 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). Pušenje nije samo dodatni nego je i nezavisni faktor rizika za KVB, posebno kod dijabetičara. Neophodno je savetovati sve pacijente sa dijabetesom o neophodnosti prestanka pušenja. Primena aspirina (75-162 mg/dan) indikovana je kao primarna prevencija KVB u pacijenata sa tipom 1 i tipom 2 dijabetesa i povišenim KV rizikom: muškarci stariji od 50 god i žene starije od 60 god koji imaju bar jedan KV faktor rizika (pozitivna porodična anamneza za KVB, hipertenzija, pušenje, dislipidemija, albuminurija). Aspirin (75-162 mg/dan) se preporučuje u i sekundarnoj prevenciji u pacijenata sa dijabetesom i dijagnozom KVB .Ukoliko postoji alergija na aspirin preporučuje**

se primena klopidozola u dozi 75 mg/dan. Kombinovana primena aspirina (75-162 mg/dan) i klopidozola (75 mg/dan) u trajanju od godinu dana u pacijenata sa dijabetesom preporučuje se nakon akutnog koronarnog sindroma.

6.4 Dislipidemije

Najčešći poremećaj metabolizma lipoproteina u dijabetesu manifestuje se povišenjem nivoa triglicerida, sniženjem HDL holesterola uz nivo LDL holesterola koji ne mora biti značajno povišen u poređenju sa nedijabetičarima. Međutim, u dijabetesu postoje značajne kvalitativne promene LDL partikula (mali gusti LDL bogat trigliceridima) koje ga čine osjetljivim na oksidaciju, čime je i rizik za pojavu ateroskleroze povišen. **U odraslih pacijenata sa dijabetesom preporučuje se određivanje nivoa lipida najmanje jednom godišnje.** U osoba sa vrednostima lipida u okviru niskog rizika (LDL < 2,6 mmol/l; HDL > 1,29 mmol/l i trigliceridi < 1,70 mmol/l) kontrola nivoa lipida može se sprovoditi jednom u dve godine. **U pacijenata sa dijabetesom i KVB preporučuje se primena statina, bez obzira na nivo lipida.**

6.5 Ishemijska bolest srca IBS

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 ne tako retko 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 preznojavanje. Kako kod dijabetičara često postoji i autonomna vegetativna neuropatija kardiovaskularnog sistema, rizik za nastanak brojnih komplikacija je veliki. **Primarna prevencija IBS obuhvata utvrđivanje i korigovanje svih faktora rizika za razvoj KVB. Preporučuje se promena životnog stila (odnosi se tip ishrane, fizičku aktivnost i održavanje telesne težine u poželjnim granicama), prestanak pušenja, kontrola glikoregulacije, kontrola lipida u krvi, kontrola arterijskog pritiska i primena aspirina.** 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.

6.6 Cerebrovaskularna bolest

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. 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. 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. Dijagnoza promena u cerebrovaskularnoj funkciji se postavlja na isti način kao u nedijabetičara. **Prevenција CVI u obolelih od dijabetesa je korekcija svih faktora rizika za razvoj makrovaskularnih komplikacija.**

6.7 Periferna vaskularna bolest (PVB)

Dijabetes je najvažniji netraumatski uzrok amputacija skoro u svim zemljama (preko 50% svih netraumatskih amputacija izvršeno je u dijabetičara). 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 često su i difuzno rasporedjene. U osnovi PVB je posledica formiranja ateromatoznih plakova. 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 angrena. Gangrene su 20-50 puta češće u dijabetičara u odnosu na nedijabetičare. Faktori rizika za razvoj PVB su identični sa onima koji su značajni za razvoj drugih vaskularnih komplikacija. Uklanjanje faktora rizika za PVB može da prevenira pojavu ulceracija, teških infekcija, gangrena i amputacija. Zato se proveru faktora rizika vrši najmanje jednom godišnje i stalna edukacija bolesnika je neophodna. Skrining za PVB se vrši na nivou primarne zdravstvene zaštite tako što se najmanje 2-3 puta godišnje palpiraju pulsevi svih dostupnih arterija. Dijagnoza PVB se postavlja na primarnom nivou zdravstvene zaštite palpacijom pulsa i dopler pregledom.

Slika 11. Periferna vaskularna bolest



6.8 Dijabetesno stopalo

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.

Dijabetesno stopalo se klinički manifestuje u vidu: ulceracije (sa infekcijom ili bez nje), tipičnog deformiteta stopala, pojave hroničnog otoka, ishemičnih promena, pa sve do nastanka nekroze i gangrene. 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: trajanje dijabetesa preko 10 godina, muški pol, hronično loša glikoregulacija, prisustvo kardiovaskularnih, očnih i bubrežnih komplikacija dijabetesa, pušenje, loša edukacija za negu stopala, nošenje neadekvantne obuće i dr. Prisustvo više faktora rizika za razvoj dijabetesnog stopala povećava verovatnoću da će se javiti kliničke promene.

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.

Tabela br.10. Osnovne karakteristike neuropatskog i neuroishemičnog stopala

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

Slika 12. Dijabetesno stopalo



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

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

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 terapijska obuća koja ima zadatak da rastereti ugroženo područje uz raspoređivanje pritiska ravnomerno na ostale delove stopala je prvi korak u lečenju dijabetesnog stopala. **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 kliničkim odgovorom na tretman.

Opsežniji hirurški zahvati primenjuju se u slučaju proširene infekcije, odnosno gangrene.

6.9 Polineuropatija

Periferna neuropatija je česta komplikacija tipa 1 i tipa 2 dijabetesa, a 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; multiplamoneuropatija; proksimalna akutna radiokulopatija; distalna simetrična senzorna polineuropatija. **Kod svih pacijenata potrebno je uraditi skrining za distalnu simetričnu polineuropatiju (DPN) u vreme postavljanja dijagnoze tipa 2 dijabetesa, i 5 godina nakon postavljanja dijagnoze tipa 1 dijabetesa, a zatim barem jednom godišnje, korišćenjem jednostavnih kliničkih testova. Skrining zakova i simptoma kardiovaskularne autonomne neuropatije bi trebalo učiniti u vreme dijagnostikovanja tipa 2 dijabetesa i 5 godina po postavljanju dijagnoze tipa 1dijabetesa**

Preporučuje se primena lekova za ublažavanje specifičnih simptoma bolne DPN i autonomne neuropatije, s obzirom da popravljaju kvalitet života pacijenta.

Skrining kod pacijenata sa dijabetesom bi trebalo sprovoditi jednom godišnje: ispitivanjem osećaja bola (*pin prick*, eng.), vibratornog senzibiliteta (korišćenjem zvučne viljuške od 128-Hz), ispitivanjem osećaja pritiska plantarne strane prednjeg dela stopala (korišćenjem 10- g monofilamenata) i ispitivanjem ahilovog refleksa. Procenjeno je da kombinovanje testova ima senzitivnost od 87% za detektovanje dijabetesne polineuropatije. Neosetljivost na 10 g monofilamente i smanjena vibratorna percepcija predviđa pojavu ulkusa stopala.

Kod pacijenata sa teškom neuropatijom treba utvrditi postojanje i drugih uzroka neuropatije: upotreba neurotoksičnih lekova, trovanje teškim metalima, alkoholizam, deficit B12 vitamina (uzimaje metformina tokom dužeg perioda), bubrežna bolest, hronična demijelizaciona neuropatija, nasledene neuropatije i vaskulitisi.

Kod bolne DPN farmakološka terapija obuhvata: korišćenje antidepresiva, uključujući triciklične, duloksetin i venlafaksin bi trebalo razmotriti u terapiji pacijenata sa bolnom DPN, antikonvulzivi, uključujući pregabalin i gabapentin, a primenu opijatnih analgetika u kombinaciji sa gabapentinom bi trebalo razmotriti u terapiji pacijenata sa bolnom DPN koja se ne može kontrolisati monoterapijom.

Slika 13. Polineuropatija



6.10 Autonomna neuropatija

Glavne kliničke manifestacije dijabetesne autonomne neuropatije su: tahikardija u miru, intolerancija fizičke aktivnosti, ortostatska hipotenzija, opstipacija, gastropareza, erektilna

disfunkcija, sudomotorna disfunkcija, poremećena neurovaskularna funkcija, i potencijalna autonomna insuficijencija u odgovoru na hipoglikemiju.

Kardiovaskularna autonomna neuropatija (KAN), najznačajniji je klinički oblik dijabetesne autonomne neuropatije i faktor rizika za KVB. Na postojanje KAN mogu ukazivati: tahikardija umiru (preko 100 otkucaja/min) ili ortostatska hipotenzija (pad sistolnog pritiska 20 mmHg pri ustajanju bez adekvatnog odgovora srčane frekvence).

Gastrointestinalna neuropatija podrazumeva postojanje: ezophagealne enteropatije, gastropareze, opstipacije, dijareje, fekalne inkontinencije. Na postojanje gastropareze treba posumnjati kod pacijenata sa neadekvatnom glikoregulacijom i simptomima od strane gornjih partija gastrointestinalnog trakta bez drugog jasnog uzroka. Opstipacija je najčešći simptom od strane donjih partija gastrointestinalnog trakta i može biti kombinovana periodima dijareje. Diabetesna autonomna neuropatija može biti povezana i sa poremećajima genitourinarnog trakta. **Kod muškaraca dijabetesna autonomna neuropatija može uzrokovati erektilnu disfunkciju (ED) i/ili retrogradnu ejakulaciju. Evaluaciju funkcije mokraćne bešike bi trebalo raditi kod osoba sa rekurentnim infekcijama urinarnog trakta, pijelonefritisom, inkontinencijom ili palpabilnom mokraćnom bešikom.**

Simptomi gastropareze se mogu popraviti izmenama dijetetskog režima i primenom prokinetika kao što su metoklopramid ili eritromicin. Terapija ED obuhvata primenu inhibitora fosfodiesteraze tip 5 (PDE5) (sildenafil, tadalafil, vardenafil) , primenu prostaglandina intrakorporealno ili intraureteralno, primenu vakum aparata ili penilnih proteza. Ukoliko nema kontraindikacija PDE5 inhibitor bi trebalo koristiti kao prvu liniju terapije muškaraca sa dijabetesnom ED.

7. Poboljšanje kvaliteta života pacijenata sa dijabetesom-mesto i značaj uloge farmaceuta

Kvalitet života je bolesnikova percepcija uticaja bolesti i odgovarajuće terapije na njegovu fizičku i radnu sposobnost, psihološko stanje, socijalnu komunikaciju i somatsko zdravlje. Osobe sa dijabetesom imaju lošiji kvalitet života od ljudi bez hroničnih bolesti. Farmaceuti mogu i moraju pružiti doprinos poboljšanju kvaliteta života pacijenata sa dijabetesom rešavanjem terapijskih problema i doprinosa poboljšanju ishoda pacijenata sa dijabetesom. **Od ključnih aktivnosti farmaceuta izdvajaju se edukacija pacijenata o pravilnom načinu ishrane, pravilnoj primeni terapije i prevenciji ili ublažavanju neželjenih reakcija i interakcija i poboljšanju stepena adherence.** Dužnost farmaceuta je da periodično prati ishode terapije i procenjuje pojavu novih potencijalnih ili aktuelnih problema. Mnogobrojna istraživanja pokazuju da navedene aktivnosti farmaceuta u značajnoj meri doprinose poboljšanju ishoda pacijenata sa dijabetesom, njihovoj povećanoj produktivnosti i smanjenju troškova lečenja. Istraživanje pokazuju i da se mikro i makro vaskularne komplikacije mogu sprečiti ili ublažiti specifičnim, intenzivnim, višestrukim intervencijama koje uključuju izmene u životnom stilu pacijenata i praćenjem i farmakoterapije, jer se najčešće dešava da je neophodna istovremena primena više lekova. Racionalna upotreba lekova je od ključnog značaja za postizanje ciljnih vrednosti

glukoze, krvnog pritiska i lipida. Uspeh terapije zavisi od edukovanosti samog pacijenta o bolesti i kvaliteta zdravstvene zaštite koji se ogleda u postojanju interdisciplinarnе zdravstvene strategije koja stimuliše aktivnu ulogu pacijenta u kontroli bolesti. **Farmaceut kao član zdravstvenog tima ima zadatak da pruža farmaceutsku zdravstvenu zaštitu a ona podrazumeva preuzimanje odgovornosti za postizanje ishoda lečenja koji poboljšavaju kvalitet života pacijenta.** Šta to znači u terapiji dijabetesa? Farmaceut kao ekspert za lek bi trebalo da se u svojoj praksi bavi sledećim aktivnostima:

- Edukacija pacijenata o značaju terapije
- Obezbeđenje racionalne farmakoterapije (identifikacija i rešavanje potencijalnih ili postojećih farmakoterapijskih problema)
- Proceniti stepen adherence pacijenta
- Proceniti odgovor pacijenta na terapiju
- Identifikovati potrebu za izmenama u terapiji koje su neophodne da bi se ostvario njen cilj
- Pružanje podrške u pravilnoj upotrebi lekova

Postizanje zadatih ciljeva u lečenju dijabetesa u praksi ometaju najčešće neželjene reakcije na lek, interakcije, kontraindikacije i nedovoljan stepen adherence pacijenta.

Van Roozendaal i Krass su sproveli studiju koja je obuhvatila 148 pacijenata sa dijabetesom tipa 2 koji su ukupno primenjivali 599 lekova i otkrili su 682 problema u terapiji pacijenata i došli do ček liste za identifikaciju potencijalnih problema u terapiji dijabetesa tipa 2. Originalnu listu možete naći na Pub Medu: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730442/>.

Studija je pokazala veliki broj farmakoterapijskih problema, nelečenih indikacija, interakcija lekova, upotrebu neodgovarajućih lekova, problema u vezi sa doziranjem, nedovoljan stepen adherence, neuspeh terapije (uprkos terapiji vrednosti krvnog pritiska, glukoze, lipida izvan ciljnih vrednosti).

Edukacija pacijenata bi trebalo da podrazumeva edukaciju o bolesti, terapiji, pravilnom merenju koncentracija glukoze i potrebnim izmenama u navikama i stilu života. Važnu ulogu igra i prevencija bolesti kao i programi za skrining dijabetesa.

Edukacija i redovno praćenje pacijenata su glavni elementi za postizanje uspeha u lečenju. Edukacijom u stvari pomažemo pacijentu da upravljaju svojom bolešću na osnovu znanja i razumevanja bolesti i terapijskih opcija. Kada su pacijenti uključeni u donošenje odluka u lečenju i ako imaju dobar odnos sa svojim zdravstvenim timom (koji je njima i na raspolaganju) postiže se bolja kontrola dijabetesa – a to su i potvrdili rezultati DAWN studije – Diabetes Attitudes Whishes and Needs.

Uloga farmaceuta je veoma značajna u ovom delu, jer lekari često nemaju vremena za pružanje odgovarajuće edukacije, a i uvek bi trebalo proveriti šta je pacijent uopšte i kako razumeo od uputstava lekara.

Edukacija naravno mora biti prilagođena individualnim karakteristikama pacijenta: starosti, načinu života, fizičkim karakteristikama (telesna masa), zavisi od renalne funkcije kao i kognitivne funkcije pacijenta.

Pacijentima je potrebno pružiti savete o ishrani koji su prilagođeni njihovim potrebama, verovanjima kao i njihovoj spremnosti za promene. Uopšteno se preporučuje ishrana bogata vlaknima, ugljeni hidrati niskog glikemijskog indeksa poput voća povrća i žitarica, mlečni proizvodi sa niskim sadržajem masti, riba. Ograničiti unos namirnica bogatih zasićenim masnim kiselinama.

Veoma je važno postaviti *individualni plan za dijabetes* i u njega uneti sve preporuke za zdravu ishranu, ali i u njega ubaciti druge aspekte modifikacije načina života: povećanje fizičke aktivnosti, kontrola telesne mase i prestanak pušenja.

Kako bi dosledno sprovodili plan ishrane, važno je da pacijenti steknu navike u ishrani, poput vremena uzimanja obroka, sadržaja svakog obroka i slično. Pacijentima ne treba savetovati namirnice koje su deklarisanе kao namirnice za dijabetičare. Onima sa prekomernom telesnom masom mora se objasniti značaj gubitka telesne mase i njen uticaj na metabolizam, kontrolu dijabetesa i rizik od komplikacija i komorbiditeta.

Praćenje ishoda

Efikasna terapija dijabetesa tip 2 zahteva redovno praćenje ishoda i prilagođavanje terapije i načina života postignutim rezultatima. Savremeni vodiči ukazuju na dva primarna parametra koja je potrebno pratiti: koncentraciju glukoze u krvi i koncentraciju glikoziliranog hemoglobina. Koncentracija glukoze se razmatra prilikom uvođenja novih lekova u terapiju ili prilagođavanja doza postojećih, posebno u slučaju insulina.

Studije pokazuju da redovno praćenje koncentracije glukoze u krvi poboljšava kontrolu dijabetesa. Učestalost i vreme praćenja određuju se individualno. Pacijenti koji primaju višestruke doze insulina bi trebalo da prate koncentraciju glukoze najmanje tri puta dnevno. Na taj način prilagođavanje doza i učestalosti primene insulina, pacijenti mogu prevenirati hiperglikemiju i asimptomatičnu hipoglikemiju.

Uz najmanje godišnju proveru veštine merenja koncentracije glukoze samog pacijenta, njegove navike u frekvenci testiranja, razumevanje rezultata i posledice rezultata po pacijenta, uticaj merenja na kvalitet života i uređaji koji se koriste. Ukoliko se ispostavi da pacijent ne prihvata merenje glukoze iz krvi potrebno je razmotriti mogućnost praćenja koncentracija glukoze u urinu.

Za vrednosti HbA1c se smatra da reflektuju prosečnu glikemiju u proteklih nekoliko meseci i prediktivni su faktor za moguću pojavu komplikacija dijabetesa. Ciljna vrednost ovog parametra je 6,5% mada se smatra da su vrednosti 6,5% do 7% prihvatljive, uz moguće prilagođavanje svakom pacijentu ponaosob, obzirom na prisutne komorbiditete. Određuju se na početku terapije i rutinski kod svih pacijenata sa dijabetesom u procesu praćenja ishoda. Ako su postignuti ciljevi terapije i kod pacijenata sa stabilnom glikemijom mere se dva puta godišnje, a kod promene terapije, ili u slučaju da nije uspostavljena glikemijska kontrola, potrebno ga je meriti kvartalno. Pored same vrednosti ovog parametra potrebno je rezultat tumačiti u prisustvu pacijenta kako bi se blagovremeno sprovele izmene u terapiji, ako su potrebne. Kada su vrednosti HbA1c povišene a glikemija pre obroka normalna, onda bi trebalo posvetiti pažnju merenju postprandijalne glikemije, i u skladu sa dobijenim rezultatima sprovesti određene intervencije.

Potrebno je kontrolisati krvni pritisak najmanje jednom godišnje kod pacijenata koji nemaju hipertenziju ili insuficijenciju bubrega. Češća kontrola, čak i do dva puta mesečno potrebna je u slučaju hipertenzije ukoliko nisu postignute ciljne vrednosti. A one mogu da budu do 140/80 tj, 130/80 u prisustvu cerebrovaskularnih, očnih ili renalnih oštećenja. Lekovi prvog izbora su ACE inhibitori, uz oprez kod žena u reproduktivnom periodu usled potencijalne teratogenosti. U tom slučaju se preporučuje primena kalcijumskih antagonista. Kada monoterapija ne daje rezultateu kontroli krvnog pritiska, dodaju se, redom, kalcijumski antagonisti, diuretici, α - ili β -blokatori ili diuretike koji štede kalijum (uz oprez kod pacijenata na ACEI). Kada se postigne kontrola krvnog pritiska, praćenje ishoda se vrši na 4-6 meseci uz praćenje neželjenih reakcija na lekove.

Pacijenti sa dijabetesom imaju povišen rizik od kardiovaskularnih bolesti izuzev ako su: nekojazi, normotenzivni, bez albuminurije, nepušači, sa lipidnim profilom u granicama normale, nisu imali istoriju kardiovaskularnih bolesti, a nemaju ih ni u porodici. Pacijentima sa niskim rizikom od kardiovaskularnih bolesti potrebno je procenjivati rizik jedanput godišnje. U tom cilju je potrebno imati podatke o lipidnom statusu pacijenta. Ukoliko je rizik od kardiovaskularnih komplikacija povišen u terapiju treba uvesti statin. Nakon započinjanja terapije statinom potrebno je pratiti lipidni profil u naredna 1 – 3 meseca, i nakon toga jedanputa godišnje. Ukoliko su koncentracije holesterola i dalje uvećane, potrebno je povećati dozu statina do maksimalne. Ako se ni tada ne postignu zadovoljavajući rezultati, u terapiju se uvodi efikasniji statin, uz napomenu da ih je potrebno oprezno primenjivati kod žena u reproduktivnom periodu.

Pacijentima sa dijabetesom ne treba savetovati primenu preparata sa omega 3 masnim kiselinama u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, osim ako imaju hipertrigliceridemiju.

U cilju smanjenja rizika od kv komplikacija, preporučuje se primena niskih doza 75mg acetilsalicilne kiseline svim pacijentima starijim od 50 godina i mlađim od 50 godina ukoliko imaju povećan rizik od kv komplikacija (metabolički sindrom, porodična istorija kv bolesti, pušači, hipertenzija, albuminurija itd).

Kod svih pacijenata sa dijabetesom je potrebno kontrolisati prvi jutarnji urin najmanje jedanput godišnje, u kome se određuje odnos albumina i kreatinina, u cilju detekcije nefropatije. Uporedo je potrebno proceniti GFR merenjem serumskog kreatinina. U slučaju da je odnos albumina i kreatinina povišen, potrebno je proveriti rezultat u narednih 3 do 4 meseca. Ako se zadržava povišena vrednost, to je znak albuminurije i tada je potrebno započeti lečenje ACE inhibitorom.

Nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa potrebno je pacijenta uputiti na pregled kod oftalmologa i savetovati redovne godišnje preglede.

Potrebno ih je i savetovati o redovnom pregledu stopala, obzirom da se usled smanjene osetljivosti na bol mogu javiti infekcije ili čirevi nakon neprimećenih posekotina ili drugih povreda. Kod pacijenata sa progresivnim čirevima ili onih kod kojih nema izlečenja, neophodna je intravenska terapija antibioticima.

Pacijenti sa dijabetesom imaju povišen rizik od bolnih neuropatija kod kojih se preporučuje primena tricikličnih antidepresiva ako standardna analgezija nije efikasna. Ako nema uspeha sa triciklicima, u terapiju se uključuju pregabalin ili gabapentin, eventualno i opijati.

Ukoliko pacijenti koji imaju autonomnu neuropatiju paralelno koriste i TCA i antihipertenzive moguć je rizik od neželjenih dejstava poput ortostatske hipotenzije. Autnomna neuropatija se često manifestuje simptomima poput dijareje (posebno noću), smetnjama u pražnjenju bešike, prekomernim znojenjem i sl.

Veoma važan aspekt efikasnosti terapije dijabetesa je stepen pridržavanja uputstava o načinu i režimu primene lekova koje pacijent dogovori sa lekarom, tj stepena adherence. U cilju poboljšanja stepena adherence, istraživanja pokazuju da je pacijentima potreban podsetnik za lakše pamćenje kada i kako treba da primene svoje lekove. Pomoć u tom smislu mogu da im budu kutije za doziranje ili dnevnicu koje pacijenti vode kako bi znali kada i kako su primenili lekove. Takođe, edukacija pacijenata o bolesti i značaju primene terapije u cilju smanjenja dugoročnih komplikacija utiče na poboljšanje stepena adherence.

Doprinos farmaceutske zdravstvene zaštite poboljšanju ishoda pacijenata sa dijabetesom

Farmaceuti su zdravstveni stručnjaci lako dostupni pacijentima, međutim njihove mogućnosti često nisu iskorišćene u zdravstvenom sistemu za postizanje boljih ishoda pacijenata. Takođe, farmaceuti mogu pomoći drugim članovima zdravstvenog tima u postizanju efikasne, bezbedne i farmakoekonomski opravdane terapije.

S obzirom na složenost savremene terapije mnogih bolesti i povećanu brigu o bezbednosti terapije, postoji potreba za interdisciplinarnošću i većom odgovornošću svih članova zdravstvenog tima za postizanje ishoda uz minimizaciju troškova. Tako se u SAD uloga farmaceuta značajno promenila u poslednjoj deceniji i farmaceutima je omogućeno, uz

odgovarajuće dodatno obrazovanje, da zajedno sa lekarima procenjuju potrebe pacijenata, propisuju laboratorijske analize u vezi sa primenom leka, daju lekove, izvrše izbor, inicijaciju i prilagođavanje terapijskih režima. Naravno, ovakva uloga je moguća jedino uz postojanje protokola koji su dogovoreni u saradnji lekara i farmaceuta, kojima se obezbeđuje bolja saradnja i visok kvalitet usluge.

Krajem devedesetih godina dvadesetog veka u Ešvilu je sproveden projekat (Ashville Project), u okviru kog su posebno obučeni farmaceuti pružali usluge farmaceutske zdravstvene zaštite u terapiji dijabetesa zaposlenima iz dve državne ustanove. Farmaceuti su imali konsultacije sa zaposlenim dijabetičarima u okviru kojih su ih edukovali, motivisali i osposobili za bolje upravljanje dijabetesom, što je dovelo do poboljšanog zdravstvenog stanja i smanjenja troškova terapije. Usluge koje su farmaceuti sprovodili bile su individualno prilagođene i ogledale su se u postavljanju i praćenju ciljeva terapije, edukaciji pacijenata o pravilnom merenju glukoze kod kuće, strategijama za poboljšanje stepena adherence, proceni stanja stopala i kože, merenju krvnog pritiska i telesne mase i edukaciji o samom dijabetu i terapiji hiperlipidemija. Po potrebi, farmaceuti su upućivali pacijente lekarima. Rezultati ovog projekta su pokazali smanjenje prosečnih vrednosti HbA1c ilipida kod više od 50% pacijenata pri svakom merenju u prvih šest meseci praćenja ishoda. Broj pacijenata sa optimalnim vrednostima HbA1c je povećan za 24,3%, posete hitnoj pomoći su smanjene za 66% a troškovi lečenja smanjeni po pacijentu za 1622-3356 dolara. U jednoj od dve ustanove je broj bolovanja smanjen za 41%, što prema procenama dovodi do povećanja produktivnosti u vrednosti 18000usd.

Ovaj projekat je nastavljen u deset gradova širom SAD, a pored poboljšanja kvaliteta života pacijenata, manjeg izostajanja sa posla, ušteda u zdravstvenom sistemu donelo je i činjenicu da je čak 95% pacijenata izraziko zadovoljstvo uslugama pruženim od farmaceuta.

Iako je dijabetes rasprostranjena bolest sa rastućom prevalencom, uz postojanje vodiča koji daju preporuke o načinu zbrinjavanja pacijenata u praksi je veliki broj dijabetičara kod kojih bolest nije dobro kontrolisana. Ovi podaci, zajedno sa farmaceutima, kao lako dostupnim stručnjacima za lek uz podatke dobijene u studijama, pokazuju da bi aktivno uključivanje farmaceuta u zdravstvenu zaštitu pacijenata sa dijabetesom moglo značajno da utiče na ishode terapije, smanji dugoročnu pojavu komplikacija dijabetesa i na taj način utiče na kvalitet života pacijenata.

Reference:

1. Inzucchi SI, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2015: A patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149. <http://www.care.diabetesjournals.org/>
2. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Clinical Practice Guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocrine Practice*. 2015;21(suppl 1):1-87
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379.
4. <http://www.ndei.org/expert-commentary-ADA-EASD-diabetes-treatment-guidelines-individualized-treatment-and-targets.aspx#diabetes>.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm. 2015. *Endocr Pract*. 2015;21:438-447.
6. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Diabetes mellitus, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 2012. [http:// www.zdravlje.gov.rs](http://www.zdravlje.gov.rs)
7. Agencija za lekove i medicinska sredstva (ALIMS) .<http://www.alims.gov.rs>
8. Ugrešić Nenad, Marija Pavlović, Dijabetes mellitus , Farmakoterapija za farmaceute , 2011 : 463-487.
9. Domaći kurs prve kategorije "Uloga farmaceuta u savremoj terapiji i kontroli dijabetesa" , B-391, Predavanje " Praktični aspekti insulinske terapije-radionica " , Farmaceutsko društvo Srbije.2011.
10. Miljković Branislava, Kovačević-Vezmar Sandra, *Arh.farm.*2011; 61:406-425.