

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке
практике
Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ
ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ
ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ
DIABETES MELLITUS-A**

**Друго измењено и допуњено издање,
новембар 2012**

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење diabetes mellitus-a

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

Издавач: Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

Уредник: Проф. др Горан Милашиновић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Лектор: Марија Радовић

Техничка припрема и штампа: Агенција Формат Београд

Тираж: 1000 комада

Радна група за израду водича

Руководилац:

Проф. др Небојша М. Лалић

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма
Клинички центар Србије, Београд

Секретар:

Проф. др Мирослава Замаклар

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма
Клинички центар Србије, Београд

Чланови радне групе:

Проф. др Георгина Пудар

Клиника за ендокринологију, Клиничко-болнички центар Звездара, Београд

Проф. др Радивој Коцић

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Ниш

Проф. др Слободан Антић

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Ниш

Проф. др Милица Пешић

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Ниш

Проф. др Едита Стокић

Клиника за ендокринологију, Клинички центар Нови Сад

Проф. др Драган Тешић

Клиника за ендокринологију, Клинички центар Нови Сад

Проф. др Драган Здравковић

Институт за заштиту мајке и детета, Београд

Проф. др Силвија Сајић

Универзитетска децја клиника, Београд

Проф. др Нада Костић

Клиничко-болнички центар "Др Драгиша Мишовић", Београд

Проф. др Александар Ђукић

Одељење за ендокринологију, Клиника за интерну медицину, Клинички центар Крагујевац

Доц. др Александра Јотић

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма
Клинички центар Србије, Београд

Доц. др Катарина Лалић

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма
Клинички центар Србије, Београд

Прим. др Драган Миљуш

Институт за јавно здравље Србије Др Милан Јовановић Батут, Београд

Мр нх Весна Неговановић

Централна апотека, Клинички центар Србије, Београд

Прим. др Бранка Ђурић-Пејовић

Дом здравља Савски венац, Београд

Рецензенти:

Проф.др Сандра Шипетић-Грујичић

Институт за епидемиологију, Медицински факултет, Београд

Проф.др Весна Бјеговић-Микановић

Институт за социјалну медицину, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан
Републичке стручне Комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Проф. др Светозар Дамјановић

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије

Садржај:

I Diabetes mellitus – епидемиолошки подаци

1. ДИЈАГНОЗА И КЛАСИФИКАЦИЈА ДИЈАБЕТЕСА

- 1.1. *Дијагноза*
- 1.2. *Скрининг дијабетеса*
- 1.3. *Класификација дијабетеса*

2. ТЕРАПИЈА ДИЈАБЕТЕСА

- 2.1. *Циљне вредности параметара гликорегулације*
- 2.2. *Терапијски поступци*
 - 2.2.1. *Немедикаментна терапија*
 - 2.2.2. *Медикаментна терапија*
 - 2.2.2.1. *Медикаментна терапија у типу 2 дијабетеса*
- 2.3. *Пристап пацијенту*
 - 2.3.1. *Самоконтрола гликорегулације*
 - 2.3.2. *Прилагођавања начина живота*
 - 2.3.3. *Принципи организације дијабетолошке заштите у вези са праћењем ефеката терапије у дијабетесу*

3. АКУТНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ ДИЈАБЕТЕСА – ДИЈАГНОСТИКА И ТЕРАПИЈА

- 3.1. *Дијабетесна кетоацидоза (ДКА)*
 - 3.1.1. *Дијабетесна кетоацидоза код деце и младих особа*
- 3.2. *Лактатна ацидоза*
- 3.3. *Дијабетесно некетогено хиперосмолално стање*
- 3.4. *Хипогликемија у дијабетесу*
 - 3.4.1. *Хипогликемија код деце и младих особа*

4. ХРОНИЧНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ ДИЈАБЕТЕСА – СПЕЦИФИЧНОСТИ ДИЈАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИЈЕ

- 4.1 *Дијабетесна обољења ока*
 - 4.1.1 *Дијабетесна ретинопатија*
 - 4.1.2 *Ласерфотокоагулација*
 - 4.1.3. *Витректомија*
 - 4.1.4. *Екстракција катаракте код пацијената са дијабетесом*
- 4.2. *Дијабетесна обољења бубрега и уринарног тракта*
 - 4.2.1. *Дијабетесна нефропатија*
 - 4.2.2. *Друга обољења*

- 4.3. *Кардиоваскуларна обољења у дијабетесу*
 - 4.3.1. *Кардиоваскуларни ризик у дијабетесу: детекција и превенција*
 - 4.3.1.1. *Хипертензија*
 - 4.3.1.2. *Дислипидемија*
 - 4.3.1.3. *Пушење*
 - 4.3.1.4. *Антитромбоцитна терапија*
 - 4.3.2. *Исхемијска болест срца (ИБС)*
 - 4.3.3. *Цереброваскуларна болест*
 - 4.3.4. *Периферна васкуларна болест (ПВБ)*
 - 4.3.5. *Дијабетесно стопало*
- 4.4. *Дијабетесне неуропатије*
 - 4.4.1. *Полинеуропатија*
 - 4.4.2. *Аутономна неуропатија*
- 4.5. *Друга хронична обољења повезана са дијабетесом*
 - 4.5.1. *Инфекције*
 - 4.5.2. *Кожна обољења*
 - 4.5.3. *Коштано-мишићна обољења*

5. ДИЈАБЕТЕС MELITUS КОД ДЕЦЕ И МЛАДИХ ОСОБА

- 5.1. *Епидемиолошки подаци*
- 5.2. *Дијагноза и почетак лечења*
- 5.3. *Трајно лечење и праћење болесника*
- 5.4. *Рано откривање и праћење развоја микроваскуларних компликација*
- 5.5. *Организација здравствене заштите деце и омладине оболеле од шећерне болести*

6. ДИЈАБЕТЕС У СТАРИЈИХ ОСОБА

7. ДИЈАБЕТЕС И ТРУДНОЋА

- 7.1. *Гестацијски дијабетес*
- 7.2. *Трудноћа у условима претходно постојећег дијабетеса*

8. ХИРУРШКА ИНТЕРВЕНЦИЈА И ДИЈАБЕТЕС

9. ЕДУКАЦИЈА О ДИЈАБЕТЕСУ

- 9.1. *Поступци едукације*
- 9.2. *Самоконтрола*
- 9.3. *Квалитет живота и депресија*
- 9.4. *Прекид пушења*
- 9.5. *Вежбање и физичка активност*
- 9.6. *Начин исхране*
- 9.7. *Алкохол*

Дефиниције нивоа доказа и класа препорука

Класификација препорука

Дефиниције класа препорука и нивоа доказа који су коришћени у даљем тексту:

Нивои доказа:

- A.** Докази из мета анализа мултицентричних контролираних студија или рандомизованих клиничких студија
- B.** Докази из најмање једне добро дизајниране рандомизоване студије или великих нерадоизованих студија
- C.** Консензус експерата и/или мале студије, ретроспективне студије, регистри

Степени препорука

- I** Постоје докази и/или општа сагласност да је одређени третман или процедура делотворан, користан и ефектан
- II** Постоје противречни докази и/или различити ставови око користи/ефикасности одређеног третмана или процедуре
 - IIa** Највећи број доказа говори у прилог користи/ефикасности
 - IIb** Корист/ефикасност је много мање заснована на доказима/ставовима
- III** Постоје докази или општа сагласност да одређени третман или процедура није користан/ефикасан, и у неким случајевима може бити штетан

I DIABETES MELLITUS – ЕПИДЕМИОЛОШКА СИТУАЦИЈА

Глобална епидемија дијабетеса је један од највећих јавно-здравствених изазова 21. века. Због узрока повезаних са дијабетесом у свету сваких десет секунди две особе оболе и једна умре од дијабетеса.

У свету је 2011. године са дијабетесом живело 366 милиона људи и умрло је 4,6 милиона особа. Уколико се ништа не предузме, прогнозе указују да ће се број оболелих за 20 година повећати на 552 милиона људи. Највише (80%) људи са дијабетесом живи у земљама у развоју, где се и очекује највећи пораст броја оболелих. У Србији око 630.000 особа или 8,6% становништва има дијабетес. Процене указују и да ће се број особа које ће живети са овом дијагнозом у нашој земљи до 2030. године повећати до 730.000, односно, 10,2% популације.

Више од 90% оболелих има тип 2 дијабетеса. Највећи број особа са типом 2 дијабетеса је узраста између 40 и 59 година старости, мада се у последње време све чешће виђа и код млађих људи. Резик оболевања је приближно исти код оба пола. Половина свих случајева која живи са дијабетесом није дијагностикован. Симптоми типа 2 дијабетеса су благи, болест често протиче неопажено и открива када су већ присутне компликације. Према подацима Регистра за дијабетес у Србији, годишње се, у просеку, евидентира приближно 17.000 нових случајева тип 2 дијабетеса, а у тренутку постављања дијагнозе, трећина новооболелих већ има једну или више касних компликација – исхемијску болест срца, мождани удар, дијабетесно стопало, ретинопатију, неуропатију или нефропатију.

Тек сваки десети оболели развије тип 1 дијабетес, који се најчешће дијагностикује у пубертету, нешто чешће код дечака. Сваке године у свету се региструје приближно 78.000 новооболелих од тип 1 дијабетеса. У последњој деценији уочен је просечан годишњи пораст инциденције тип 1 дијабетеса од 3%. Са истим порастом оболевања, у Србији се у просеку годишње дијагностикује 160 нових случајева тип 1 дијабетеса, што одговара просечној стопи инциденције од 13,5 на 100.000 становника. Процењује се да у нашој земљи са дијагнозом овог типа дијабетеса живи приближно 1400 оболеле деце млађе од 15 година. У поређењу са другим европским земљама, деца у Србији имају средње висок ризик оболевања од типа 1 дијабетеса.

У дефинисаним узроцима смрти, дијабетес је четврти водећи узрок умирања у Србији и Европи, од чијих последица годишње приближно умре 3000, односно 155.000 људи. Међутим, овоме треба додати и изванредан део смртности од срчаног и можданог удара и хроничне бубрежне инсуфицијенције, којима, свакако, доприноси дијабетес. Са стандардизованом стопом морталитета од 27,3 на 100.000 становника, Србија се у 2011. години налазила у групи земаља Европе са високим стопама умирања од дијабетеса.

1. ДИЈАГНОЗА И КЛАСИФИКАЦИЈА ДИЈАБЕТЕСА

1.1. Дијагноза

Према последњим важећим препорукама СЗО и IDF за 2006 год. одређивање гликемије из венског узорка плазме и даље остаје основа тестирања глукозне толеранције и треба да буде стандардни метод за одређивање и саопштавање налаза.

Препоруке:

1. Према препорукама СЗО, OGTT је потребно применити код особа са гликемијом наше између 6.1–6.9 mmol/l ради одређивања стања глукозне толеранције. (A, I)

Табела 1.1.1. Дијагностички критеријуми СЗО за дијабетес и стања хипергликемије

Дијабетес	
Гликемија наше	≥7.0 mmol/l
или	
плазма глукоза у 120 мин OGTT-а *	≥11.1 mmol/l
Интолеранција на глукозу (IGT; impaired glucose tolerance)	
Гликемија наше	<7.0 mmol/l
и	
плазма глукоза у 120 мин OGTT-а *	≥7.8 и <11.1 mmol/l
Оштећена гликемија наше (IFG; impaired fasting glucose)	
Гликемија наше у плазми	6.1 до 6.9 mmol/l
и (ако је одређено)	
плазма глукоза у 120 мин OGTT-а *	<7.8 mmol/l

*ако плазма глукоза у 120 мин није одређена, стање може указивати и на дијабетес и на IGT

Међународни експертски комитет, Америчке асоцијације за дијабетес (ADA), Европске асоцијације за студије у дијабетесу (EASD) и Међународне дијабетесне федерације (IDF), који је основан 2008. г. у циљу одређивања нових средстава за дијагнозу дијабетеса, издао је консензус препорука и уврстио HbA1c као критеријум и за постављање дијагнозе дијабетеса.

2. Према овим препорукама, предложена је вредност HbA1c од 6,5% као довољно сензитивна и специфична да идентификује особе са значајно повишеним ризиком за појаву ретинопатије, да може представити граничну вредност за постављање дијагнозе дијабетеса (A, I).
3. Дијагнозу дијабетеса треба поставити када је HbA1c ≥ 6.5% и потврдити је понављањем налаза HbA1c. Ако није могуће урадити одређивање HbA1c, потребно је користити раније препоручене дијагностичке тестове (нпр. гликемију наше, гликемију у 120 мин OGTT-а). ADA је усвојила ову препоруку и од 2010. године уврстила је у стандардне дијагностичке критеријуме (Табела 1.1.2.) (A, IIa).

Табела 1.1.2. Дијагностички критеријуми за дијабетес према АДА

1. HbA1C $\geq$ 6.5% ili,
2. Гликемија наше $\geq$ 7,0 mmol/l (126 mg/dL) или,
3. Гликемија у току OGTT -аса 75 г глукозе у 120. минуту $\geq$ 11,1 mmol/l или,
4. Гликемија у било ком случајном узорку крви (без обзира на оброк) $\geq$ 11,1 mmol/l уз присуство типичних дијабетесних симптома (полиурија, полидипсија, губитак у телесној тежини).

1.2. Скрининг дијабетеса

Препоруке:

1. Експертски комитет је такође сугерисао да особе са вредностима HbA1c између 6,0 – 6,5% представљају високо ризичну популацију за испољавање дијабетеса што их идентификује за укључивање у одговарајуће програме превенције типа 2 дијабетеса (А, I).

У складу са ранијом корекцијом на ниже вредности гликемије наше, ADA је предложила и оштрије критеријуме за детекцију особа са повећаним кардиоваскуларним ризиком. (Табела 1.2.1.)

Табела 1.2.1. Висок ризик за дијабетес

Гликемија наше од 5.6 mmol/l до 6.9 mmol/l [IFG]

Гликемија у току OGTT-а са 75 г глукозе у 120. минуту од 7.8 mmol/l до 11.0 mmol/l [IGT]

HbA1c 5.7–6.4%

2. У својим најновијим препорукама ADA предлаже скрининг за рану детекцију типа 2 дијабетеса и код асимптоматских индивидуа прекомерне телесне тежине (ИТМ $\geq$ 25 кг/м²) након 45 године живота, а уколико имају факторе ризика за развој дијабетеса дате у Табели 1.2.2. и раније.
3. За тестирање се може користити било који од стандардних дијагностичких критеријума (гликемија наше, HbA1c или 2hOGTT са 75г глукозе). (Б, IIa)
4. Особе са повишеним ризиком за развој дијабетеса треба идентификовати и ако је могуће, започети терапију других фактора ризика за КВБ. (Б, IIa) .

Табела 1.2.2. Процена ризика за развој типа 2 дијабетеса

1. Тестирати све особе са ИТМ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ и неким од следећих фактора ризика (један или више):
 - А) Физичка неактивост
 - Б) Жене код којих је током трудноће регистрован ГД или оне код којих се добија податак о макрозимији на порођају (ТТ новорођенчади $> 4000\text{g}$)
 - Ц) Хипертензија (крвни притисак $\geq 140/90$)
 - Д) Дислиппротеинемичка (HDL-h $< 0,90 \text{ mmol/l}$ и/или Tg $\geq 2,82 \text{ mmol/l}$)
 - Е) Жене са дијагнозом PCOS
 - Ж) Особе са претходно регистрованим поремећајем глукозне толеранције (IFG, IGT) и измереном вредношћу HbA1c $\geq 5,7\%$
 - Г) Стања повезана са инсулинском резистенцијом (акантозис нигриканс, гојазност)
 - Х) Особе са КВБ
2. За оне који немају наведене факторе ризика препоручује се тестирање након 45. године.
3. Ако су резултати теста уредни, саветује се ретестирање након три године. Такође, препоручује се чешће тестирање пацијената са преддијабетесом (једном годишње) и оних који имају више придружених фактора ризика.

1.3. Класификација дијабетеса

Данас је актуелна етилошка класификација дијабетеса, којом су раздвојени типови дијабетеса према патогенетским механизмима настанка дијабетеса у 4 основне категорије:

- (1) тип 1 дијабетеса;
- (2) тип 2 дијабетеса;
- (3) други специфични облици дијабетеса (табела 1.3.1. у широј верзији Водича на интернет страници)
- (4) гестацијски дијабетес

2. ТЕРАПИЈА ДИЈАБЕТЕСА

Терапија дијабетеса, у сваког пацијента, обухвата 3 основна правца : (а) терапију поремећаја гликорегулације; (б) терапију поремећаја метаболизма липопотеина (ц) терапију повишеног артеријског притиска.

Приступ терапији поремећаја метаболизма липопотеина и повишеног крвног притиска изложен је у поглављима 4.3.1.1. и 4.3.1.2.

Терапија поремећаја гликорегулације

2.1. Циљне вредности параметара гликорегулације

Препорука

1. У терапији сваког пацијента са дијабетесом неопходно је дефинисати индивидуалне циљне вредности гликемије и HbA1c у складу са следећим критеријумима (А, I)

Табела 2.1.1. Циљне вредности гликемије и HbA1c

Параметар	Вредност
-----------	----------

HbA1c (%)	<7.0
Самоконтрола гликемија (mmol/l)	
препрандијално	<7.0
постпрандијално	<9.0

Напомена:

- У типу 2 дијабетеса пожељна је стриктнија контрола гликемије са циљним вредностима HbA1C <6,5% за следеће селектиране групе пацијената:
 - са краћим трајањем болести,
 - без кардиоваскуларних обољења,
 - код којих је могуће достићи циљ без ризика од хипогликемија.
- Мање стриктни циљеви у постизању циљева гликемија и HbA1C између 7,5 и 8,0% примењиви су за пацијенте:
 - који не препознају хипогликемије,
 - имају лимитиран животни век
 - друга обољења уз која је практично немогуће остварити стриктну контролу гликемија чак и на комбинованој терапији (више антихипергликемијских агенаса, укључујући инсулин).
- У типу 1 дијабетеса, може се толерисати постпрандијална гликемија <10 mmol/l, уколико се не може постићи постпрандијална гликемија према наведеним критеријумима без хипогликемијских епизода

2. 2. Терапијски поступци

2.2.1. Немедикаментна терапија

Терапија исхраном

Препоруке:

2. У терапији исхраном у дијабетесу неопходно је применити следеће основне поставке о одређивању укупног уноса енергије, односа енергетских материја и распореда obroka (A, Па)

Табела 2.2.1.1. Исхрана у дијабетесу: основне поставке

Укупни калоријски унос (за одржавање постојећег ИТМ)	
Основни	25 kcal/kg tt
Повећати:	
- седантерни начин живота	+ 10%
- умерена физичка активност	+ 20%
- интензивна физичка активност	+ 40%
Смањити:	
- редукција телесне масе	- 10 - 30%
Угљени хидрати	
Проценат од дневног уноса (%)	50 - 55

Фруктоза (г/дан)	< 25
Дијететска влакна (г/дан)	> 30
Масли	
Проценат од дневног уноса (%)	30 - 35 (<30 у Т2Д)
Засићене масне киселине (%)	< 10
Мононезасићене масне киселине (%)	10 - 15 (као допуна калоријског уноса у Т2Д)
Полинезасићене масне киселине (%)	< 10
Холестерол (мг/дан)	< 300
Протеини (%)	10 - 15
Унос соли (г/дан)	
Нормотензивни	< 6
Хипертензивни	< 3
Број оброка (Н/дан)	5 - 6 (модификовати према типу терапије)

3. У терапији исхраном у дијабетесу, треба спроводити стални надзор и анализирати могуће узроке одступања од примене наведених поставки (А, Па)

Табела 2.2.1.2. Евалуација ефеката терапије исхраном у дијабетесу

У редовној контроли терапије анализирати:

- да ли је адекватна исхрана саставни део начина живота
- да ли дневни распоред уноса калорија одговара врсти инсулинске терапије, начину живота и локалним навикама у исхрани
- да ли је унос калорија одговарајући за жељену телесну тежину
- да ли се оброци и ужине узимају у одговарајуће време
- да ли је унос алкохола значајан и да ли то доприноси појави хипогликемија
- да ли постоји потреба за посебним облицима дијете (посебан начин живота, појава компликација)

Терапија физичком активношћу

Препоруке:

4. Пре увођења терапије физичком активношћу у дијабетесу треба сагледати физичку спремност и навике пацијента (Б, Па)

Табела 2.2.1.3. Процена физичке спремности и навика пацијента пре терапије физичком активношћу у дијабетесу

Пре увођења терапије анализирати:

- спонтану дневну активност (одлазак и долазак из школе, факултета, посла)
- спортску и рекреативну активност
- могућност континуиране примене планиране физичке активности

5. У терапији физичком активношћу у дијабетесу неопходно је применити следеће програме увођења и спровођења овог третмана (Б, Па)

Табела 2.2.1.4. Програми увођења и спровођења терапије физичком активношћу у дијабетесу: основне поставке

Увођење терапије (почетно оптерећење)	Спровођење терапије (максимално оптерећење)
• програм 1. оптерећење: - 50-55% максималног аеробног капацитета (VO₂max) или	• програм 1. оптерећење: - 60-80% максималног аеробног капацитета (VO₂max) или

- 70% максималне фреквенце срчаног рада прилагођене годинама (220 - године старости) 2. трајање: 20 до 30 минута 3. учесталост: 3 пута недељно (са паузама) 4. прилагођавање: 5-10 минута на почетку и на крају (10-15 мин у Т2Д) 5. врста активности: ходање, трчање, пливање, вожња бицикла	- 85% максималне фреквенције срчаног рада прилагођене годинама (220 - године старости) 2. трајање: 30 до 60 минута 3. учесталост: 3–5 пута недељно (3-4 у Т2Д) 4. прилагођавање: 5-10 минута на почетку и на крају (10-15 мин у Т2Д) 5. врста активности: ходање, трчање, пливање, вожња бицикла
---	--

Напомена: У практичној примени терапије физичком активношћу консултовати детаљне табеле које су у складу са наведеним поставкама

- 6. У терапији физичком активношћу у дијабетесу, треба спроводити стални надзор и анализирати могуће узроке одступања од примене наведених препорука (Б, Па) (детаљи у Табели 2.2.1.5. у широј верзији Водича на интернет страници)**

2.2.2. Медикаментна терапија

Медикаментна терапија у типу 1 дијабетеса се састоји искључиво од терапије инсулином која се може примењивати у 2 вида: (а) интензивирана конвенционална терапија (ИКИТ) (3 и више, по правилу 4 дневне дозе), (б) континуирана супкутана инсулинска инфузија (КСИИ) уз помоћ спољне портабилне инсулинске пумпе.

Трансплантација ендокриног панкреаса, као трансплантација целог или сегмента панкреаса или острваца ендокриног панкреаса се уводи, под дефинисаним условима, у клиничку праксу терапије типа 1 дијабетеса.

Терапија инсулином

Препоруке:

- 7. При увођењу или промени терапије инсулином у пацијената са типом 1 дијабетеса треба изабрати одговарајући вид инсулинске терапије према следећим препорукама (А, I)**

Табела 2.2.2.1. Терапија инсулином у типу 1 дијабетеса: избор вида терапије

<i>Избор вида терапије инсулином</i> • интензивирана конвенционална инсулинска терапија (ИКИТ, 3 или више, по правилу 4 дозе инсулина/дан) помоћу пен бризгалица је основни вид терапије који се по правилу уводи у сваког пацијената са типом 1 дијабетеса • терапију континуираном супкутаном инсулинском инфузијом (КСИИ) помоћу спољне портабилне пумпе треба применити у случају неуспеха ИКИТ у следећим условима: - незадовољавајућа контрола гликемије на ИКИТ у периоду дужем од 6 месеци упркос покушаја подешавања терапијског режима, а нарочито уз додатно присуство рекурентних хипогликемија, непрепознавања хипогликемија, изразите нестабилности контроле гликемије или рекурентних кетоацидоза; - незадовољавајућа контрола гликемије на ИКИТ у планираном преконцепцијском периоду и трудноћи - незадовољавајућа контрола гликемије на ИКИТ у периоду дужем од 6 месеци упркос покушаја подешавања терапијског режима уз додатно присуство инципијентне нефропатије - обезбеђеност предуслова за дуготрајну безбедну примену овог вида инсулинске терапије

- 8. При увођењу или промени терапије инсулином у пацијената са типом 1 дијабетеса треба изабрати одговарајуће препарате инсулина и бризгалице за њихову примену према следећим препорукама (А, Па)**

Табела 2.2.2.2. Терапија инсулином у типу 1 дијабетеса: избор препарата инсулина и бризгалица

Избор препарата инсулина

- у савременој терапији инсулином треба користити само препарате хуманих инсулина и инсулинских аналога
- инсулинска терапија се започиње, по правилу, применом препарата хуманих инсулина;
- препарати инсулинских аналога имају предност у односу на препарате хуманих инсулина у условима постојања рекурентних, посебно ноћних хипогликемија и/или постпрандијалних хипергликемија;
- пен бризгалице, за вишекратним или једнократним пуњењем инсулина, треба користити редовној примени свих видова инсулинске терапије због повољних ефеката на прецизност и стабилност дозирања

9. Пре започињања терапије инсулином у пацијената са типом 1 дијабетеса треба доследно и детаљно спровести посебне мере едукације у вези са применом ове терапије (А, Г)

Табела 2.2.2.3. Едукација пацијената са типом 1 дијабетеса пре започињања инсулинске терапије

Неопходно је да пацијент овлада и усвоји

- адекватно коришћење прибора за давање инсулина
- тачну самоконтролу гликемија у одговарајуће време
- превенцију, препознавање и лечење хипогликемија
- разумевање апсорпционих карактеристика препарата инсулина које користи, промене потреба за инсулином са порменом величине оброка и степена физичке активности и способност самосталне промене дозе инсулина
- потребу за сталним и слободним контактом са тимом за дијабетес ради савета

10. При увођењу терапије инсулином у пацијената са типом 1 дијабетеса, величина и распоред појединачних доза инсулина треба да се одреде и коригују према следећим препорукама (А, Па)

Табела 2.2.2.4. Терапија инсулином у типу 1 дијабетеса: одређивање и кориговање доза

Пре одређивања доза испитати:

- начин исхране и ниво физичке активности
- претходна искуства са инсулинском терапијом
- претходна искуства са хипогликемијама
- стање места давања инсулина

У одређивању величине и распореда доза треба имати следеће почетне процене:

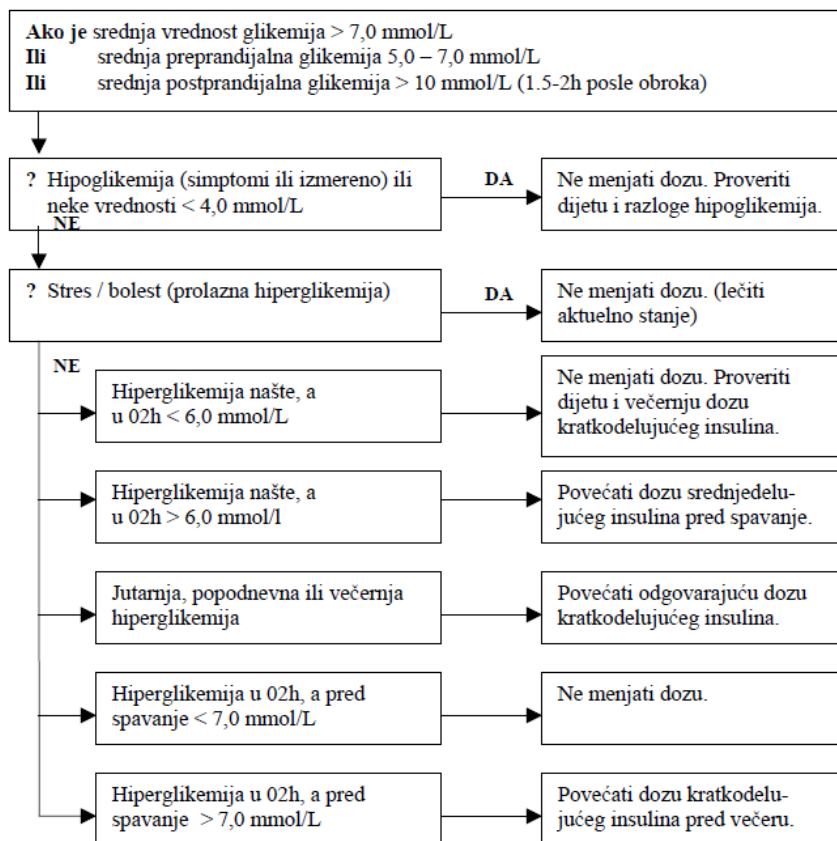
- укупна дневна доза је 0.3-0.7 јед/дан (најчешће 0.5ј/дан)
- средњеделујући инсулини задовољавају ноћну потребу која износи око 50% укупне дневне дозе
- краткоделујући инсулини спречавају пораст гликемије после оброка
- велика јутарња потреба за инсулином због недостатка инсулина на крају ноћи
- у младих особа потреба за инсулином је велика и променљива

У праћењу ефеката терапије треба евалуирати:

- постизање циљних вредности гликемије и HbA1c
- учесталост хипогликемија
- утицај вишекратног давања инсулина на начин живота
- стечена знања о начину давања инсулина
- промене на месту давања инсулина

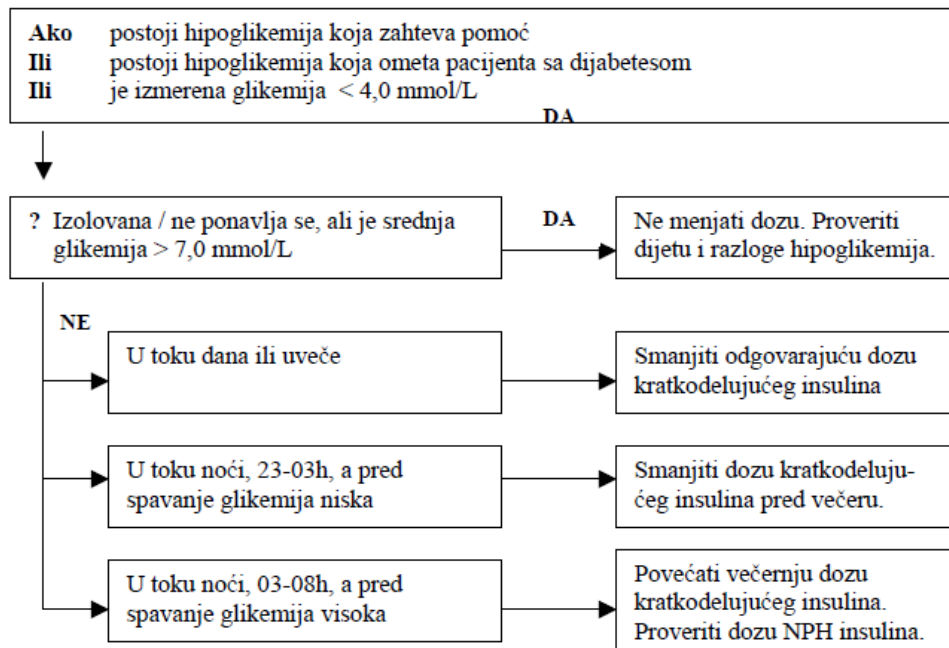
11. Поступак подешавања дозе инсулина у пацијената са типом 1 дијабетеса у случају виших од циљних вредности гликемије треба спроводити, по правилу, према следећем алгоритму (Б, II)

Схема 2.2.2.1. Алгоритам подешавања дозе инсулина у случају виших од циљних вредности гликемије



12. Поступак подешавања дозе инсулина у пацијената са типом 1 дијабетеса у случају нижих од циљних вредности гликемије треба спроводити, по правилу, према следећем алгоритму (Б, Па)

Схема 2.2.2.2. Алгоритам подешавања дозе инсулина у случају нижих од циљних вредности гликемије



13. Трансплантација панкреаса, целог органа или његовог сегмента, примењује се у терапији пацијената са типом 1 дијабетеса према следећим препорукама (Ц, Па)

Табела 2.2.2.5. Трансплантација панкреаса у терапији типа 1 дијабетеса

Трансплантација панкреаса, целог органа или његовог сегмента:
- примењује се само ако су обезбеђени врло сложени услови припреме, спровођења и праћења
- примењује се најчешће упоредо са или након трансплантације бубрега односно у другим посебним индикацијама утврђеним за ову методу

14. Трансплантација острваца ендокриног панкреаса примењује се у терапији пацијената са типом 1 дијабетеса према следећим препорукама (Ц, Па)

Табела 2.2.2.6. Трансплантација острваца ендокриног панкреаса у терапији типа 1 дијабетеса

Трансплантација острваца ендокриног панкреаса:
- примењује се само ако су обезбеђени врло сложени услови припреме, спровођења и праћења
- примењује се најчешће упоредо са или након трансплантације бубрега односно у другим посебним индикацијама утврђеним за ову методу

2.2.2.1. Медикаментна терапија у типу 2 дијабетеса

Медикаментна терапија у типу 2 дијабетеса обухвата индивидуализирану и секвенцијалну примену агенса у 4 основна корака. У сваком од корака, увођење монотерапије или комбинације агенса се одређује индивидуално, узимајући у обзир потребну ефикасност агенса у постизању циљних вредности HbA1c, склоност ка хипогликемијским епизодама, промене у телесној тежини

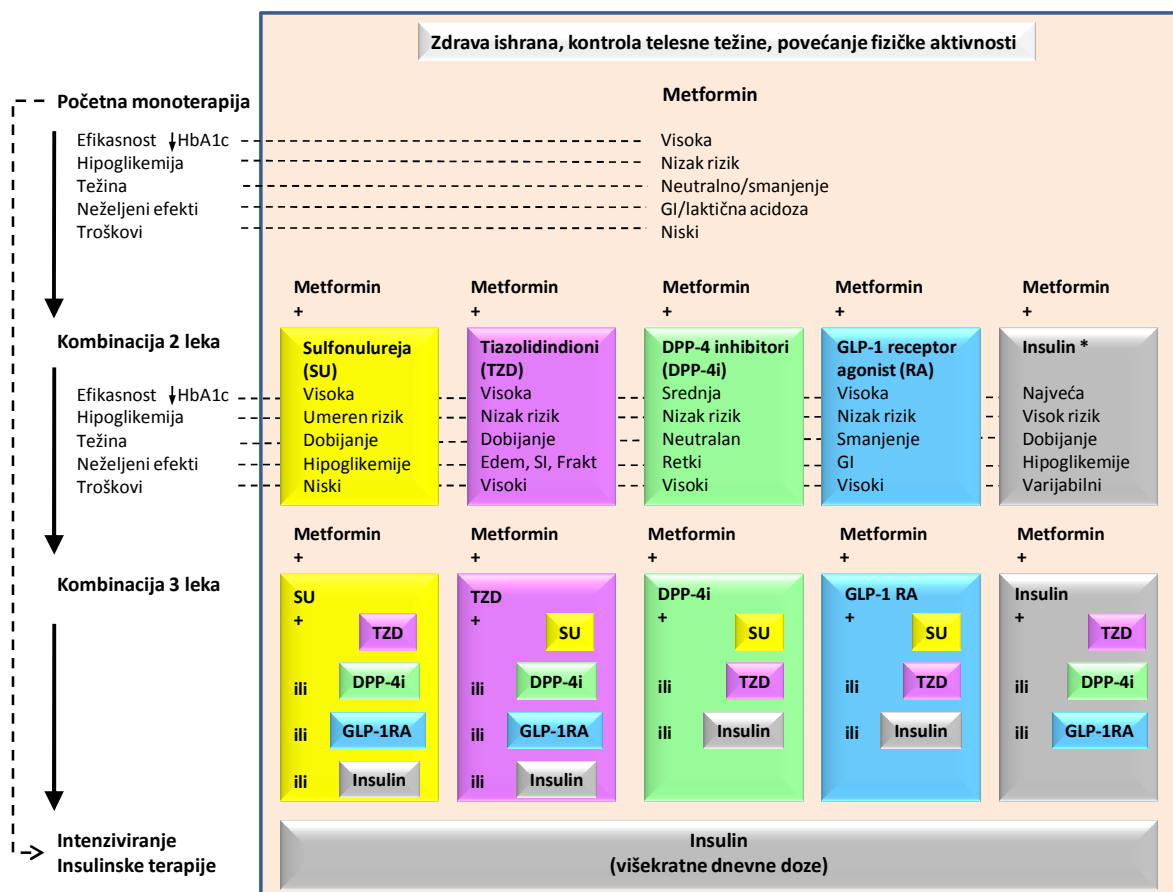
при примени агенса, главна нежељена дејства и трошкове примене терапијског агенса. Основе приступа медикаментној терапији типа 2 дијабетеса приказане су на Схеми 2.2.2.1.1. (према реф. 11, модификовано).

Примена инсулинске терапије има посебно место у медикаментном лечењу типа 2 дијабетеса, због тога што врло ефикасно омогућава рано постизање и одржавање терапијских циљева. Основни приступи у започињању и подешавању инсулинске терапије у типу 2 дијабетеса приказани су на Схеми 2.2.2.1.1. (према реф. 11, модификовано). Препоруке које се односе на избор препарата инсулина и мере едукације неопходне започињању и подешавању су исте као и одговарајуће препоруке у типу 1 дијабетеса (Видети Медикаментна терапија типа 1 дијабетеса, препоруке 8, 9 и 10)

Препоруке

15. При увођењу и подешавању медикаментне терапије у пацијената са типом 2 дијабетеса, треба користити следеће препоруке (А, I)

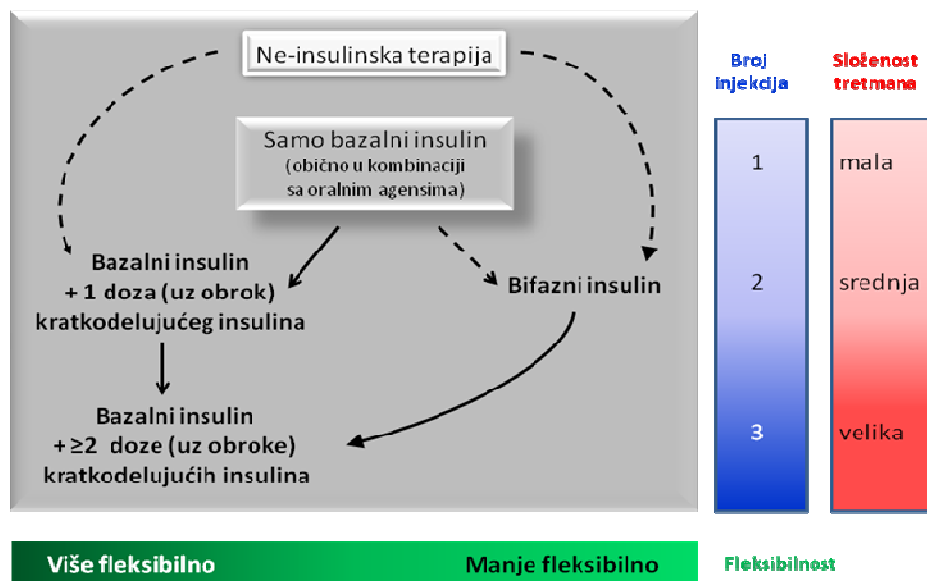
Схема 2.2.2.1.1. Увођење и подешавање терапије антихипергликемијским агенсима



*Видети следећу схему

СИ – срчана инсуфицијенција; Фракт – фрактуре костију

Схема 2.2.2.1.2. Секвенцијално увођење и подешавање инсулинске терапије у типу 2 дијабетеса



Основни ставови:

- Терапијски циљеви и поступци треба да буду индивидуализовани
- Исхрана, физичка активност и едукација остају неопходна основа успешне медикаментне терапије типа 2 дијабетеса
- Ако не постоје ограничења, метформин је лек избора за започињање медикаментне терапије типа 2 дијабетеса.
- Ако се на самом почетку болести региструје висок ниво HbA1c ($> 9,0\%$), препоручује се започињање терапије комбинацијом оралних агенаса.
- Ако на самом почетку болести пацијент има изражене симптоме хипергликемије, уз изузетно високе вредности гликемија ($> 16 \text{ mmol/l}$), или висок HbA1c ($> 10,0\%$), препоручује се увођење инсулинске терапије која може бити привремена.
- Уколико се у периоду од 3 до 6 месеци не постигне циљна вредност HbA1c препоручује се прелазак на следећи корак у медикаментној терапији типа 2 дијабетеса.
- Након метформина, не постоје стриктне препоруке које би сугерисале начин даљег увођења других фармаколошких агенаса. Препоручује се даље комбинована терапија са увођењем додатних 1–2 агенаса, оралних или ињектабилних, у циљу остварења индивидуалних терапијских циљева уз минималне нежељене ефекте.
- На крају, великом броју пацијената са типом 2 дијабетеса биће неопходна инсулинска терапија, било самостално или у комбинацији са другим фармаколошким агенсима, у циљу постизања терапијских циљева.

- Инсулинска терапија се обично започиње базалним инсулином (0.1–0.2ј/кгтт, зависно од нивоа гликемије) а код пацијената са израженом хипергликемијом (HbA1c>9%) нарочито постпрандијално, може се размотрити започињање терапије бифазним инсулинима или додавањем прандијалног инсулина пред оброк на основу дневног профила гликемија.
- Подешавање инсулинске терапије се одвија на основу процене индивидуалних варијабилности гликемија, и зависно од потреба пацијента се примењује мање флексибилан приступ, коришћењем бифазних инсулина, или више флексибилан приступ, коришћењем базал - плус или базал-болус терапијског режима.
- Након увођења инсулинске терапије може се продужити терапија секретagogима инсулина, уколико не доводи до хипогликемија, а ова терапија се по правилу обуставља након интензивирања инсулинске терапије.
- Све одлуке о терапији, кад год је могуће, требало би доносити у договору са пацијентом, узимајући у обзир његове склоности, потребе и приоритете.
- Терапија треба да буде усмерена ка свеобухватном снижењу кардиоваскуларног ризика.

2.3. Приступ пацијенту

2.3.1. Самоконтрола гликорегулације

Препорука

- 16. У сваког пацијента са дијабетесом треба спровести обуку и евалуирати примену поступака самоконтроле нивоа глукозе и кетонских тела у крви и урину кроз одговарајућу едукацију (А, Па)**

Табела 2.3.1.1. Процена ефеката третмана поремећаја гликорегулације у типу 1 дијабетеса

Препоручује се:

- контролисати дневни профил гликемија (пре и 1,5h-2h после главног obroка, пре спавања и у 03ч.) најмање 2 пута недељно, а у међувремену контролисати ниво гликемије наште најмање још једном недељно;
- контролисати ниво гликемије више пута дневно током пратеће болести, измене начина живота или у случају непрепознавања хипогликемија;
- контролисати посебно ниво гликемије ноћу (02h-04h) ако се сумња на непрепознавање хипогликемија у току ноћи;
- неопходна је чешћа контрола када постоје варијације у начину исхране или физичке активности;
- неопходна је посебна опрема за самоконтролу гликемија особе са оштећеним видом;
- контрола гликозурије се може применити без контроле гликемије у случајевима када контрола гликемије није изводљива;
- контролисати кетонска тела у крви и/или кетонурију када постоји хипергликемија, болест или повраћање;
- контролисати ниво HbA1c на 3 (незадовољавајућа контрола гликемије) -6 месеци (задовољавајућа контрола гликемије);
- анализирати постојање хипогликемијских епизода у случају нормалних или ниских нивоа HbA1c
- анализирати индивидуалну повезаност постизања циљних терапијских вредности гликемије и HbA1c и промене квалитета живота у циљу њиховог усклађивања

Табела 2.3.1. 2. Процена ефеката третмана поремећаја гликорегулације у типу 2 дијабетеса

Препоручује се:

- у пацијената на медикаментној терапији оралним агенсима контролисати дневни профил гликемија најмање једном месечно, у међувремену контрола гликемија наште

и постпрандијално још једном недељно - у пацијената на терапији инсулином или комбинованој терапији (орални агенси + инсулин) контролисати дневни профил гликемија једном недељно, у међувремену контрола гликемија наше и постпрандијално још једном недељно - контролисати ниво гликемије више пута дневно током пратеће болести, измене начина живота или у случају непрепознавања хипогликемија; - контролисати посебно ниво гликемије ноћу (02-04ч) ако се сумња на непрепознавање хипогликемија у току ноћи; - неопходна је чешћа контрола када постоје варијације у начину исхране или физичке активности; - неопходна је посебна опрема за самоконтролу гликемија особе са оштећеним видом; - контрола гликозурије се може применити без контроле гликемије у случајевима када контрола гликемије није изводљива; - контролисати кетонска тела у крви и/или кетонурију када постоји хипергликемија, болест или повраћање; - контролисати ниво HbA1c на 3–6 месеци зависно од постигнутог степена контроле гликемије - анализирати постојање хипогликемијских епизода у случају нормалних или ниских нивоа HbA1c - анализирати индивидуалну повезаност постизања циљних терапијских вредности гликемије и HbA1c и промене квалитета живота у циљу њиховог усклађивања
--

Табела 2.3.1.3. Едукација за самоконтролу гликемије у пацијената са дијабетесом (табела је приказана у широј верзији Водича на интернет страници)

2.3.2. Прилагођавања начина живота

Препорука

18. Сваки пацијент са дијабетесом треба да добије одговарајући савет за прилагођавање начина живота потребама ефикасне терапије (Б, Па)

Табела 2.3.2.1. Прилагођавање начина живота у терапији дијабетеса

Едукација у вези прилагођавања начина живота	
Општи преглед Проценити интерферирање дијабетеса са : запослењем друштвеним или спортским активностима путовањем Посебни аспекти Запослење <i>Обезбедити:</i> индивидуалне савете саветовање и контакте са онима који имају проблеме Психолошки проблеми <i>Обезбедити:</i> саветовање, ако је потребно, са одговарајуће обученим члановима тима за дијабетес одговарајућу едукацију ради превазилажења	Путовање <i>Обезбедити савет:</i> - о дози инсулина и исхрани током путовања - о начину транспорта инсулина и средстава за давање инсулина - о посебним здравственим ризицима у земљама које посећује - о различитим типовима и концентрацијама инсулина у различитим земљама Возачке дозволе <i>Обезбедити:</i> индивидуалну процену за пацијенте са непрепознавањем хипогликемија брз и одговарајући извештај на захтев пацијента

забринутости због дијагнозе дијабетеса и развоја компликација посебне савете за рад у сменама и високоризичним пословима контакт за запосленима на захтев особе са дијабетесом	подршку када возња више није препоручљива
--	---

2.3.3. Принципи организације дијабетолошке заштите у вези праћења ефеката терапије у дијабетесу

19. У пацијената са дијабетесом, оптимални ефекти терапије се могу постићи само у условима организованог пружања дијабетолошке заштите који се одликује ефикасном, стабилном и мултидисциплинарном организацијом (Ц, Па)

Табела 2.3.3.1. Принципи организације дијабетолошке заштите у вези са праћењем ефеката терапије типа 1 и 2 дијабетеса

<i>Организација треба да садржи следеће:</i> • Основни тим за дијабетес / структура: • лекари • специјализоване медицинске сестре • нутриционисти и дијететичари • едукатори • Основни тим за дијабетес / функција • једноставан приступ за пацијенте са дијабетесом • водич клиничке праксе и посебни протоколи • средства за едукацију • информације за особе са дијабетесом • структурирани записи • база података / софтвер за квалитетан мониторинг и развој • континуирана едукација за тим за дијабетес • Основни тим за дијабетес / функционалне јединице • за редовну и ванредну контролу • за годишњу контролу • за едукацију • за негу стопала • за хитне случајеве • консултанти: кардиолог, нефролог, офталмолог и васкуларни хирург • консултант: гинеколог
--

20. У процени ефеката третмана поремећаја гликорегулације у сваког пацијента са дијабетесом треба стално анализирати могуће узроке одступања од постављених циљних вредности гликемије и HbA1c (Ц, Па)

Табела 2.3.3.2. Праћење ефеката терапије у типу 1 дијабетеса: редовни и годишњи контролни прегледи

<i>Контролни прегледи</i> <i>Редовна контрола (најмање једном у 2 месеца)</i> • Преглед проблема • Идентификација - скорих догађаја и нових симптома - новонасталих тешкоћа у спровођењу самоконтроле дијабетеса • Анализа
--

- резултата самоконтроле и њихова дискусија - начина исхране, физичке активности и навика (пушење) - ефеката едукације (нега стопала) - инсулинске терапије и искуства са хипогликемијама - других стања и терапије које могу утицати на дијабетес - стање и терапија васкуларних фактора ризика - стање и терапија компликација и других проблема идентификованих на годишњој контроли • Анализа и планирање • сагласност - о успешности третмана главних проблема - о циљевима за наредни период - о изменама у терапији - о интервалу до следеће консултације <i>Годишња контрола</i> Укључује следеће: • Анализа симптома - исхемијске болести срца, периферне васкуларне болести - неуропатије, еректилне дисфункције • Евалуација васкуларног ризика - ниво липида, артеријски притисак, пушење • Евалуација појаве дијабетесног стопала - промене коже, исхемија, улцерација, одсуство пулсева, оштећења сензорне функције, деформитети/ ригидност зглобова, обућа • Евалуација појаве нефропатије - екскреција албумина и ниво серумског креатинина • Евалуација појаве ретинопатије - преглед очног дна и оштрине вида • Прегледи код других специјалиста по потреби
--

Табела 2.3.3.3. Праћење ефеката терапије у типу 2 дијабетеса: редовни и годишњи контролни прегледи

<i>Контролни прегледи</i> Редовна контрола (најмање једном у 3-4 месеца) • Преглед проблема • Идентификација - скорих догађаја и нових симптома - новонасталих тешкоћа у спровођењу самоконтроле дијабетеса • Анализа - резултата самоконтроле гликемије и контроле нивоа HbA1c - резултата контроле нивоа липопротеина - резултата мерења артеријског притиска - начина исхране, физичке активности и навика (пушење) - ефеката едукације (нега стопала) - инсулинске терапије и искуства са хипогликемијама - других стања и терапије које могу утицати на дијабетес - стање и терапија других васкуларних фактора ризика - стање и терапија компликација и других проблема идентификованих на годишњој контроли • Анализа и планирање • сагласност - о успешности третмана главних проблема - о циљевима за наредни период - о изменама у терапији - о интервалу до следеће консултације Годишња контрола укључује следеће: • Анализа симптома

- ишемијске болести срца, периферне васкуларне болести - неуропатије, ерекtilне дисфункције • Евалуација васкуларног ризика - ниво липида, артеријски притисак, пушење • Евалуација појаве дијабетесног стопала - промене коже, ишемија, улцерација, одсуство пулсева, оштећења сензорне функције, деформитети/ригидност зглобова, обућа • Евалуација појаве нефропатије - екскреција албумина и ниво серумског креатинина • Евалуација појаве ретинопатије - преглед очног дна и оштрине вида • Прегледи код других специјалиста по потреби
--

22. Праћење ефеката терапије у пацијената са типом 1 и 2 дијабетеса треба да се спроводи, по правилу, према следећем распореду (Ц, Па).

Табела 2.3.3.4. Праћење ефеката терапије у типу 1 дијабетеса: распоред прегледа

	Прва посета	Редовна контрола	Годишња контрола
Анамнеза			
социоепидемиолошки подаци/навике	+	+	
претходна анамнеза/садашње стање	+	+	
дијабетеса	+	+	+
разумевање дијабетеса / самоконтрола	+		+
анамнеза компликација/симптоми	+	ако постоји проблем	+
пушење	+		
други подаци из анамнезе	+		
породична анамнеза/васкуларне болести	+	+	+
претходна и садашња терапија			
Прегледи / анализе			
општи преглед	+		
тежина/ индекс теленсе масе	+	+	+
преглед стопала	+	ако постоји проблем	+
преглед очног дна / оштрине вида	+	ако постоји проблем	+
артеријски притисак	+	ако постоји проблем	+
HbA1c	+	+	+
* липиди	+	ако постоји проблем	+
протеинурија	+	+	+
** уринарна екскреција албумина	+	ако постоји проблем	+
ниво креатинина	+	ако постоји проблем	+

* годишње 3 пута ако је претходно нормалан налаз

** не радити ако већ постоји протеинурија

Табела 2.3.3.5. Праћење ефеката терапије у типу 2 дијабетеса: распоред прегледа

	Прва посета	Редовна контрола	Годишња контрола
Историја болести			
социоепидемиолошки подаци/навике	+	+	
претходна историја/садашње стање	+	+	
дијабетеса	+		+
историја компликација/симптоми	+		
други подаци из историје болести	+		+
породична анамнеза/васкуларне болести	+	+	+
претходна и садашња терапија			

самоконтрола дијабетеса	+	+	+
способност самоконтроле / резултати	+	+	+
Васкуларни фактори ризика			
HbA1c	+	+	+
Липиди	+	+	+
Артеријски притисак	+	+	+
пушење	+	ако је проблем	+
* уринарна екскреција албумина	+		+
Преглед / компликације			
општи преглед	+		
тежина/ индекс теленсе масе	+	+	+
преглед стопала	+	ако је проблем	+
преглед очног дна / оштрине вида	+	ако је проблем	+
протеинурија	+	+	+
ниво креатинина	+	ако је проблем	+

* није неопходно у случају постојања протеинурије+

3. АКУТНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ ДИЈАБЕТЕСА – ДИЈАГНОСТИКА И ТЕРАПИЈА

3.3. Дијабетесна кетоацидоза (ДКА)

Дијабетесна кетоацидоза (ДКА) представља најчесталију и најтежу акутну компликацију дијабетеса, са високом стопом морбидитета. Карактеристична симптоматологија праћена хиперкетонемijом, хипергликемијом и метаболичком ацидозом је уједно и клиничка дефиниција обољења.

Дијагностички критеријуми за ДКА: гликемија >14 mmol/l, pH крви <7.3, ниво бикарбоната <15 mEq/l, уз присутну кетонурију или кетонемiju.

Препоруке:

1. Терапијски приступ у дијабетесној кетоацидози захтева хоспитализацију пацијента у јединици интензивне неге. (Б, I)
2. За успешан терапијски приступ у дијабетесној кетоацидози неопходна је добра и правилна клиничко-биохемијска опсервација пацијента која подразумева и прибављање адекватних анализа у крви и мокраћи. (Б, I)

Приступ доброј и правилној клиничкој опсервацији дат је на схеми 3.1.1., а распоред прибављања лабораторијских анализа дат је на табели 3.1.2. и табели 3.1.3.

Табела 3.1.1. Клиничка симптоматологија кетоацидозе

Клинички знаци кетоацидозе	Патогенетски фактор
полиурија, ноктурија, жеђ	хипергликемија
мука, повраћање	хиперкетонемija
дубоки издисаји Kussmaul-ово дисање	ацидоза
конфузија, поспаност, кома	ацидоза и хиперосмоларност
нагли губитак тежине	дехидрација и катаболизам

мишићна слабост	дехидрација и хипокалијемија
поремећај вида	осмотске промене у сочиву
абдоминални бол	ацидоза
грчеви мишића	ацидоза и хипокалијемија
хипотермија	вазодилатација
хипотензија и тахикардија	вазодилатација и дехидрација
смањен тургор коже	дехидрација
леукоцитоза	није увек знак инфекције

Табела 3.1.2. Неопходне лабораторијске анализе у праћењу кетоацидозе

Лабораторијске анализе		
На почетку	У интервалу од 1 сат	У интервалу од 2 сата
гликемија	Гликемија	
⁺ Na, ⁺ K, уреа, ацидо-базни статус	⁺ Na (уколико се не нормализује)	⁺ Na, ⁺ K, уреа, ацидо-базни статус
осмолалност, уринарна глукоза и уринарни кетони	⁺ K (уколико је < 3 или > 6 mmol/l)	осмолалност, уринарна глукоза и уринарни кетони

Табела 3.1.3. Правилно тумачење лабораторијских резултата у кетоацидозу

Лабораторијски аспект	Тумачење
⁺ Na	Ниска вредност због хипергликемије и хемодилуције.
⁺ K	Није валидан параметар, јер повећање указује на повећан излазак из ћелија, нормалан ниво не указује на стање у ћелијама, а тек је смањење знак губитка.
Осмолалност	Мери се као 2 x (Na ⁺ + K ⁺) + ниво глукозе + уреа. Висока осмолалност (изнад 330 mOsm/L) или јако ниска (5-6 mOsm/L) је високи ризик од церебралног едема.
Уринарни кетони	Морају се мерити у сваком узорку урина. Негативни резултат не мора увек да значи то, јер се мери ацетоацетат и ацетон, а не хидрокси-бутират, који је некада већи.
CRP (C-реактивни протеин)	Ризик од инфекције, поремећена фагоцитоза.

- Терапијски приступ у дијабетесној кетоацидозу подразумева (I) добру интравенску рехидрацију; (II) надокнаду електролита; (III) апликацију инсулина. (Б, I)
- Адекватна рехидрација и надокнада електролита је витални терапијски приступ у дијабетесној кетоацидозу. Надокнада течности и електролита мора да се врши лагано, у дужем временском периоду, јер није циљ постићи нормогликемију моментално. (Б, I)
- У току терапије дијабетесне кетоацидозе обавезно је пратити ЕКГ ако је калијемија < 3 или > 6 mmol/l. (Ц, I)
- У терапији дијабетесне кетоацидозе треба обавезно применити континуирану интравенску инфузију краткоделујућег инсулина. (А, I)

7. У лечењу дијабетесне кетоацидозе надокнада бикарбоната се примењује само ако је ниво стандардних бикарбоната < 8 mmol/l или је pH < 7,0. (Б, II)

Схема 3.1.1. Клиничко-дијагностички приступ у дијабетесној кетоацидози

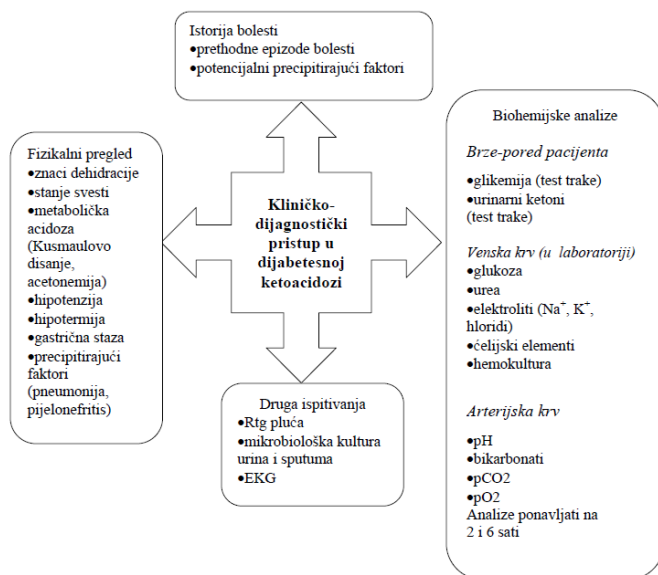
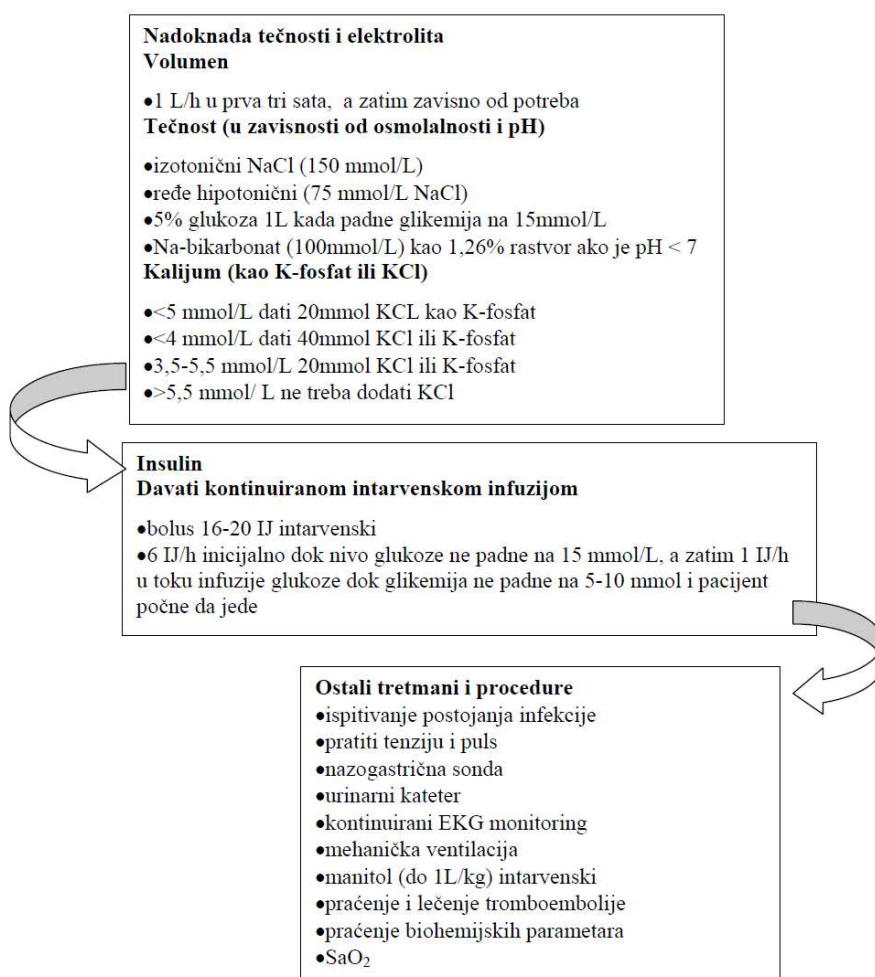


Схема 3.1.2. Терапијски приступ дијабетесној кетоацидози



3.1.1. Дијабетесна кетоацидоза код деце и младих особа

У нашој земљи око 40% деце с типом 1 дијабетеса открива се у стању кетоацидозе¹ што је у складу с учесталошћу код деце из других европских земаља. Највећа учесталост кетоацидозе је код деце млађе од три, а најмања код деце узраста 6–11 година. Код деце која већ примају инсулин најчешћи узроци кетоацидозе су: изостављање ињекција инсулина, бактеријске (стрептококни фарингитис, стафилококна инфекција коже или поткожног ткива, периодонтални апсцес) или друге инфекције, грубље грешке у исхрани уз примену недовољних доза инсулина као и емоционални стрес, нарочито код адолесцената с рекурентном ДКА.

Табела 3.1.1.1. Основни критеријуми за дијагнозу дијабетесне кетоацидозе

Клинички знаци	Лабораторијски знаци
Полидипсија, полиурија	Гликозурија >55 mmol/l
Повраћање	Кетонурија
Дехидрација	Хипергликемија >16 mmol/l
Хипервентилација	pH крви <7,3
Поремећај свести	Бикарбонати у серуму <15 mEq/l

Препоруке:

1. **Лечење ДКА пероралном рехидрацијом и супкутаним ињекцијама регуларног инсулина или брзоделујућег инсулинског аналога у амбулантним условима може се предузети код деце с дехидрацијом мањом од 5% уз услов да не повраћају и да су доброг општег стања. (Ц, II)**

У лечењу ДКА у амбулантним условима увек се даје краткоделујући (регуларни) инсулин супкутано у дози од 0,1 IU/kg ТМ свака 2–4 сата све до пада гликемије испод 15 mmol/l. Концентрација гликозе у капиларној крви треба да се прати на свака два сата.

2. **Лечење ДКА треба да се започне на нивоу основне педијатријске здравствене заштите (дечији диспансер) или службе хитне помоћи, посебно у случају да дете борави на удаљености већој од једног сата од најближег болничког дечијег одељења. (Ц, I)**

Код деце и младих лечење ДКА на нивоу основне здравствене заштите обухвата примену:

- Интравенске инфузије раствора 0,9% NaCl у количини од 10 ml/kg ТМ/h током прва 1-2 сата (после тога 5 ml/kg/h).
- У случају да је дете поремећеног стања свести и да лекар не може да искључи и могућност хипогликемијске кризе, може се дати раствор 0,9 NaCl и 5% гликозе *ana partes*.

3. **Већина деце и адолесцената с развијеном сликом ДКА захтева пријем у болницу и рехидрацију интравенским путем. (Б, I)**

Деца и адолесценти с лакшим облицима ДКА могу се лечити у јединицама полуинтензивне неге дечијег одељења. Тешки облици дијабетесне кетоацидозе (pH крви <7,1, шок, поремећај свести, перзистентно повраћање, као и деца млађа од 5 година) треба да се хоспитализују у одељењу интензивне неге.

4. **Основни услов успешног лечења дијабетесне кетоацидозе је стално праћење и нега болесника током првих 24 часа терапије. (Б, I)**
5. **Не постоје докази да је давање бикарбоната неопходно, нити да је њихова примена код деце у дијабетесној кетоацидози безбедна! (Ц, III)**
6. **Најчешћи појединачни узрок смртног исхода код деце и адолесцената с дијабетесном кетоацидозом је едем мозга. (Б, I)**

Табела 3.1.1.2. Препоруке у погледу надокнаде течности, инсулина, калијума и бикарбоната у лечењу дијабетесне кетоацидозе код деце

Надокнада течности	
Деца телесне масе до 30 kg	
I сат	- 15 ml/kg ТМ/h
II – XII сат	- 8 ml/kg ТМ/h
XIII – XXIV сат	- 5 ml/kg ТМ/h

Деца телесне масе изнад 30 kg	
I сат	- 15 ml/kg TM/h
II – VI сат	- 8 ml/kg TM/h
VI – XII сат	- 5 ml/kg TM/h
XIII – XXIV сат	- 3 ml/kg TM/h
Инсулин	- 0,1 IU/kg TM/h у боци с инфузијом - 0,05 IU/kg TM/h после пада гликемије <16 mmol/l
Калијум	
I - XII сат	- 4 mmol/l KCl /100 ml инфузионе течности
XIII - XXIV сат	- 6 mmol/l KCl /100 ml инфузионе течности
Бикарбонати – 8,4 % NaHCO₃ (ml)	- 0,3 x телесна маса (kg) дефицит база/2

3.2. Лактатна ацидоза

Лактатна ацидоза је метаболичка ацидоза праћена порастом нивоа лактата више од 5 mmol/L. Морталитет је висок и достиже чак 30%. У патогенези овог поремећаја лежи дисбаланс између продукције и реутилизације лактата. До повећане продукције лактата може доћи: (I) у условима ткивне хипоксије; (II) смањеног клиренса (шокна стања, ацидоза или отежана глуконеогенеза у јетри); или њиховим комбинованим присуством.

Препоруке:

1. Лактатна ацидоза у дијабетесу може бити присутна асимптоматски. (Ц, I)
2. Третман лактатне ацидозе у дијабетесу се заснива на адекватној надокнади бикарбоната. (Б, I)

Интарвенска апликација бикарбоната се спроводи до нормализације pH крви. Новији терапијски аспекти подразумевају употребу еквимоларне количине натријум-бикарбоната и натријум-карбоната. Како би се избегла пратећа хипернатријемија препоручује се дијализа. Уколико је терапија бигванидима узрок препоручује се такође дијализа, како би се одстранио лек. Терапија натријум-дихлоро-ацетатом стимулише метаболичко искоришћавање лактата њиховим превођењем у пирувате, путем стимулације пируват дехидрогеназе. Артефицијелна вентилација се спроводи са циљем елиминације угљен-диоксида.

3.3. Дијабетесно некетогено хиперосмолално стање

Дијабетесно хиперосмоларно некетогено (ДХН) стање карактерише: хипергликемија (која може ићи и до 50 mmol/l), дехидрација са пререналном уремијом, депресија функције нервног система, неретко кома, а кетоза није присутна. Значајна карактеристика овог стања је хипергликемија без кетонурије и ацидозе.

Дијагностички критеријуми за ДХН: гликемија >33 mmol/l, pH крви >7.3, ниво бикарбоната >15 mEq/l, уз минималну или одсутну кетонурију или кетонемију.

Препоруке:

1. У дијагностици дијабетесног некетогеног хиперосмолалног стања неопходно је детектовати промене одговарајућих биохемијско-лабораторијских показатеља. (Б, I)

Биохемијско-лабораторијски показатељи овог стања су: хипергликемија, повећан хематокрит, уремија (пререналног типа), умерена леукоцитоза, повећана осмолалност плазме.

Осмолалност плазме се прерачунава по формули:

$$2 \times (\text{плазма } \text{Na}^+ + \text{плазма } \text{K}^+) + \text{плазма глюкоза} + \text{плазма уреа}$$

Концентрација јона Na^+ у плазми може бити смањена, нормална или повећана, што је релативно у односу на тотални губитак воде. Бикарбонати могу бити изнад 15 mEq/l, мада ренална инсуфицијенција може довести и до лактатне ацидозе.

2. Успех терапије зависи од правовременог постављања дијагнозе, јер је смртност висока најчешће због инфекција и тромбоемболија. (Ц, I)
3. Приступ терапији дијабетесног некетогенног хиперосмолалног стања садржи три главна аспекта: (а) иницијална терапија; (б) терапија тромбоемболијских компликација; (ц) каснији антидијабетесни третман. (Б, IIa)

У иницијалној терапији инсулин се може давати у малим дозама (4–8 IU) заједно са добром рехидрацијом. Инсулин се може давати и у болусу, а затим наставити са 0,1 IU/kg/h (када се постигне гликемија око 13,9–16,7 mmol/l, укључује се и инфузија 5% глюкозе. Иако је у питању хипертонична дехидрација, чешће се стање коригује са изотоничним, 150 mmol/l NaCl, а ређе хипотоничним, 75 mmol/l NaCl. Уобичајено је да се хипотонични раствор апликује тек када се нормализују виталне функције. Терапија тромбоемболијских компликација није увек оправдана.

3.4. Хипогликемија у дијабетесу

Препоруке:

1. Терапија хипогликемије треба да буде усклађена са степеном изражености симптома и знакова. (Б, I)

Степен 1-2:

- 2–4 таблете декстрозе
- 2 кафене кашичице шећера (10g), меда или џема (идеално је узети га раствореног у води)
- мала бочица сока који садржи шећер

Степен 3-4:

- интравенска апликација глюкозе (25 ml глюкозе као 50% раствор или 100 ml глюкозе као 20% раствор) спада у најуспешнији терапијски покушај, јер може подићи ниво глюкозе од 1 mmol/l на 12,5 mmol/l у току 5 мин. Неопходан је опрез од екстравазације код интравенског давања глюкозе, јер може изазвати некрозу.
- глукагон се може апликовати парентерално (1 mg = 1 јединица), интравенски, интармускуларно или супкутано. Ова апликација је без ефекта уколико је пацијент дуже времена гладовао, или уносио алкохол, јер су депои гликогена за мобилизацију глюкозе исцрпљени. Уколико 10-15 мин након апликације глукагона нема ефекта, препоручује се интравенска апликација декстрозе. Интармускуларно или супкутано глукагон могу дати и укућани или пријатељи, на месту где се пацијент нашао.

3.4.1 Хипогликемија код деце и младих особа

Препоруке:

1. Одлична гликемијска контрола код деце и младих с типом 1 дијабетеса може се постићи и без повећања учесталости тежих хипогликемијских криза. (Б, I)
2. Ниво шећера у крви код деце на терапији инсулином треба да се одржава изнад 4 mmol/l. (Ц, IIa)
3. Мерење гликозе у крви је једини начин за потврду хипогликемије у случају да је клиничка слика непоуздана као и за потврду нормализације гликемије. (Ц, I)
4. Деца и адолесценти с дијабетесом, њихови родитељи, учитељи и сви остали који се о њима старају, треба да буду обучени за препознавање и лечење хипогликемије. Деца узраста испод 5 - 6 година нису у стању да сама себи пруже помоћ без обзира на степен хипогликемије! (Ц, I)
5. Сваком детету или младој особи с дијабетесом у сваком тренутку треба да су доступни:
 - коцке шећера, таблете гликозе или заслађени напитака,
 - прибор за мерење концентрације гликозе у капиларној крви, и
 - комплет за давање ињекције глукгона. (Ц, I)

4. ХРОНИЧНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ ДИЈАБЕТЕСА – СПЕЦИФИЧНОСТИ ДИЈАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИЈЕ

4.1 Дијабетесна обољења ока

4.1.1 Дијабетесна ретинопатија

Дијабетес је најчешћи узрок слепила код радно способне популације старости од 20 до 65 година. Слепило је 25 пута чешће код дијабетичара него код опште популације и његова инциденција је 50–65 на 100.000 популације дијабетичара годишње у Европи. Међутим, брижљивом негом, оштећење вида услед дијабетеса може се спречити код великог броја пацијената.

Опште препоруке:

1. **За редуковање ризика или успоравање прогресије ретинопатије, оптимализовати контролу гликемије. (А, I)**
2. **За редуковање ризика или успоравање прогресије ретинопатије, оптимализовати контролу крвног притиска. (А, I)**

Добру контролу гликемије (HbA1c <7%) и крвног притиска (<130/80 mm Hg) требало би одржавати ради превенције појаве и прогресије дијабетесне болести ока. Брзо поправљање контроле гликемије може довести до погоршања ретиналне болести. Ласер фотокоагулација, ако је неопходна би требало да буде урађена пре брзог постизања оптималне гликорегулације.

Скрининг и праћење

Ретинална фотографија или биомикроскопија се користе за систематски скрининг дијабетесне ретинопатије. Директну офталмоскопију користити алтернативно.

Препоруке:

1. **Одрасли и деца узраста од 10 година и старија са типом 1 дијабетеса требало би да имају иницијални детаљни и свеобухватни офталмолошки или оптометријски преглед ока у првих 5 година по појави дијабетеса. (Б, I)**

2. Пацијенти са типом 2 дијабетеса би требало да имају иницијални и детаљни офталмолошки или оптометријски преглед непосредно по постављању дијагнозе дијабетеса. (Б, I)
3. Жене са дијагностикованим дијабетесом које планирају трудноћу или које су трудне би требало да имају свеобухватни преглед ока и требало би да добију савет везан за развој и/или прогресију дијабетесне ретинопатије. Преглед ока би требало обавити у првом триместру уз стриктно праћење током трудноће и у првих годину дана по порођају. (Б, I)
4. Накнадне офталмолошке или оптометријске прегледе за пацијенте са типом 1 и типом 2 дијабетеса би требало понављати једном годишње. Ређи прегледи (на сваке 2–3 године) могу се радити у случају предходних нормалних прегледа. Чешћи прегледи су неопходни у случају прогресије ретинопатије. (Б, I)

Високо квалитетне фотографије фундуса могу детектовати клинички значајну дијабетесну ретинопатију. Сlike би требало да интерпретира обучени стручњак за проблеме ока. Приликом фотографисања ретине примењивати мидријазу изазвану тропикамидом. Према ретиналне фотографије могу служити као скрининг метод за ретинопатију, не могу да буду замена за свеобухватни преглед ока, који се обавља иницијално и у интервалима према препорукама офталмолога.

4.1.2 Ласерфотокоагулација

За сада, једини терапијски поступак који се показао ефикасним у лечењу дијабетесне ретинопатије је ласерфотокоагулација очног дна, под условом да је постигнута задовољавајућа метаболичка контрола дијабетеса. Благовремена ласерфотокоагулација пролиферативне дијабетесне ретинопатије (ПДР) високог ризика може да смањи ризик од губитка вида за 70%. Ласер лечење клинички значајог макуларног едема помаже да се смањи ризик од губитка вида за 50% у случајевима фокалне или дифузне макулопатије, али се није показало од користи код исхемичне макулопатије.

Препоруке:

1. Ласерфотокоагулациона терапија је индикована код пацијената са ПДР, клинички значајним макуларним едемом и у неким случајевима тешке НПДР у циљу смањења ризика губитка вида. (А, I)
2. У свих пацијената са дијабетесом и неоваскуларизацијама у пределу *discusa* или *irisa* и хеморагијама у *corpus vitreum*-у би требало применити ласерфотокоагулацију. (А, I)
3. Модификована ETD RS grid ласер фотокоагулација би требало да се користи код пацијената са клинички значајним макуларним едемом у одсуству значајне макуларне исхемије. (А, I)
4. Постојање ретинопатије није контраиндикација за кардиопротективну терапију аспириним, с обзиром да таква терапија не повећава ризик за настанак ретиналне хеморагије. (А, II)

4.1.3. Витректомија

Препоруке:

1. Пацијенте са типом 1 дијабетеса и перзистентном хеморагијом у *corpus vitreum*-у треба упутити на рану витректомију. (Б, I)

2. Витректомију би требало урадити код пацијената са тракционим одлужљивањем ретине које угрожава макулу а требало би размотрити примену витректомије и код пацијената са фиброваскуларним пролиферацијама. (Б, I)
3. Код пацијената са типом 2 дијабетеса и хеморагијом у corpus vitreum-у која је тешка и онемогућава фотокоагулацију, требало би размотрити примену витректомије. (Ц, II)

4.1.4. Екстракција катаракте код пацијената са дијабетесом

Препоруке:

1. Операцију катаракте не би требало одлагати код пацијената са дијабетесом. (Б, II)
2. Екстракција катаракте се препоручује када се не може искључити постојање ретинопатије која угрожава вид. (Ц, II)
3. Када се планира екстракција катаракте у контексту постојања узнапредовале болести, која се није стабилизовала пре операције требало би дискутовати са пацијентом могућу прогресију болести и потребу за постоперативним праћењем. (Ц, II)

4.2. Дијабетесна обољења бубрега и уринарног тракта

У пацијената са дијабетесом, обољења бубрега и уринарног тракта представљају врло важне хроничне компликације ове болести. У ову групу обољења се сврставају дијабетесна нефропатија, као једна од најтежих касних компликација дијабетеса, а такође и акутни циститис, акутни и хронични пијелонефритис и атонија мокраћне бешике.

4.2.1. Дијабетесна нефропатија

Дијабетесна нефропатија је врло значајна хронична компликација дијабетеса и представља један од водећих узрока терминалне бубрежне инсуфицијенције, као и смртности у овој фази бубрежног обољења.

У основи, дијабетесна нефропатија је гломерулско обољење које се испољава у оба типа дијабетеса и чији развој пролази пет основних фаза (Табела 4.2.1.1.). Детаљнија проучавања ових фаза су показала да су прве три фазе болести клинички неманифестне а да се тек у четвртој фази појављује протеинурија као знак манифестне нефропатије. Такође, наредне студије су показале да се овај развој може пратити у клиничким условима, одређивањем уринарне екскреције албумина (УЕА) и мерењем артеријског притиска.

Табела 4.2.1.1. Фазе развоја дијабетесне нефропатије

I	Фаза гломерулске хиперфилтрације
II	Фаза нормоалбуминурије
III	Фаза инципијентне нефропатије (микроалбуминурија, UEA: 30–300 mg/24h)
IV	Фаза манифестне протеинурије
V	Фаза бубрежне инсуфицијенције

Препорука

1. Применом метаболичке и антихипертензивне интервенције у циљу постизања оптималне гликорегулације и циљних вредности артеријског притиска, може се успорити прогресија или чак зауставити развој болести али само у прве три фазе развоја овог обољења. (А, I)

Скрининг и дијагноза

Дијагноза манифестне нефропатије се поставља на основу налаза перзистентне протеинурије ($> 500 \text{ mg/24h}$), у условима одсуства уринарне инфекције, претходног интензивног физичког напора или других чинилаца који могу привремено повећати уринарну екскрецију протеина.

Међутим, с обзиром на значај откривања обољења у ранијим фазама, развијене су могућности детекције присуства инципијентне нефропатије и праћења фактора ризика за развој обољења у овој фази. У том смислу је утврђено да је појава микроалбуминурије, тј. $\text{UEA } 30\text{--}300 \text{ mg/24h}$ врло поуздан клинички маркер прогресије ка протеинурији и бубрежној инсуфицијенцији, а фаза која се карактерише микроалбуминуријом дефинисана је као инципијентна нефропатија. Због тога је детекција инципијентне нефропатије на основу микроалбуминурије укључена као неизоставни део не само савремене дијагностике нефропатије него и редовног праћења пацијената са дијабетесом. Након утврђивања постојања инципијентне нефропатије, у ових пацијената је неопходно посебно праћење не само албуминурије, односно параметара бубрежне функције, него и артеријског притиска као значајног фактора који фаворизује прогресију болести.

Препоруке

1. Једном годишње треба проверити UAE у свих пацијената са типом 1 дијабетеса почевши 5 година након постављања дијагнозе, а у пацијената са типом 2 дијабетеса одмах након постављања дијагнозе дијабетеса. (Б, I)
2. У свих пацијената са дијабетесом, без обзира на ниво UAE , једном годишње је неопходно проверити ниво креатинина у серуму који треба да се користи за израчунавање GFR ради процене степена бубрежне инсуфицијенције. (Ц, I)

За детекцију албуминурије може се, осим 24 h урина, користити и јутарњи узорак урина у коме се одређује албумин/креатинин однос (нормално: <30 ; микроалбуминурија: $30\text{--}300$; макроалбуминурија: $> 300 \text{ }\mu\text{g/mg}$ креатинина). Одређивање само албумина у јутарњем узорку урина без одређивања и креатинина је мање поуздано и повезано са више лажно позитивних или негативних резултата.

Процена нивоа јачине гломерулске филтрације (GFR , glomerular filtration rate) врши се на основу MDRD (modification of diet in renal disease) формуле, а користећи ниво серумског креатинина (израженог у $\mu\text{mol/l}$), године стрости и пол пацијента:

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{креатинин}/88.4)^{-1.154} \times (\text{год.})^{-0.203} \times (0.742 \text{ ако је жена})$$

Калкулатори су доступни на интернет страници: <http://www.nkdep.nih.gov>.

Када је ниво процењеног GFR -а $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, неопходан је скрининг компликација бубрежне инсуфицијенције те се саветује консултација нефролога.

Терапија

У фази инципијентне нефропатије, како су показале мултицентричне студије, примена стриктне контроле артеријског притиска ($< 130/80 \text{ mmHg}$) и стриктне контроле гликорегулације (успостављање циљних вредности гликемије и HbA1c у задовољавајућем опсегу) може значајно смањити ризик за прогресију болести.

У фази манифестне нефропатије, контрола артеријског притиска сразмерна степену очуване бубрежне функције има највећи значај, док нешто мањи значај има успостављање оптималне гликорегулације, а повољан ефекат се може постићи отклањањем поремећаја нивоа липопротеина, анемије, инфекције, редукцијом уноса протеина, као и ранијом применом терапије замене бубрега.

Препоруке

1. Препоручује се примена АСЕ инхибитора или ARB у свих пацијената са дијабетесом и микро- или макроалбуминуријом (изузев трудница). (А, I)
2. У пацијената који су већ на терапији АСЕ инхибиторима или ARB, као додатна терапија могу се користити лекови из групе диуретика, блокатора калцијумских канала и бета блокатора. (Б, I)
3. Ако постоји прогресија нефропатије упркос оптималној контроли гликемије и артеријског притиска саветује се редукција уноса протеина на 0,8–1,0 g/kgTT/dan (у ранијим фазама бубрежне инсуфицијенције) или до 0,8 g/kgTT/dan (у каснијим фазама бубрежне инсуфицијенције). (Б, II)

Новије студије показују да комбинација лекова који блокирају ренин-ангиотензин-алдостерон систем (АСЕ инхибитори + ARB или минералокортикоидни антагонисти или директни инхибитори ренина) могу имати додатни ефекат у снижењу албуминурије. Међутим, дуготрајни ефекти оваквих комбинација на бубрежне или кардиоваскуларне исходе нису довољно испитани у досадашњим клиничким студијама, а могу бити удружени са повишеним ризиком од хиперкалијемije.

Терапијски алгоритми:

У пацијената са дијабетесом, терапија инципијентне нефропатије треба да се обавља према следећим препорукама (А, I)

Табела 4.2.1.2.1. Терапија инципијентне нефропатије

Терапија инципијентне нефропатије

- стриктна контрола артеријског притиска (< 130/80 mmHg)
(АСЕ инхибитори, затим диуретици Хенлеове петље, антагонисти калцијумских канала, блокатори алфа адренергијских рецептора или други лекови)
- стриктна контрола гликорегулације
(тип 1: интензивирана инсулинска терапија)
(тип 2: интензивирана терапија: орални агенси, орални агенси+инсулин, монотерапија инсулином, интензивирана инсулинска терапија)

У пацијената са дијабетесом, терапија манифестне нефропатије треба да се обавља према следећим препорукама (А, I)

Табела 4.2.1.2.2. Терапија манифестне нефропатије

Терапија манифестне нефропатије

- контрола артеријског притиска
- контрола гликорегулације
- отклањање поремећаја нивоа липопротеина
- отклањање анемије
- отклањање инфекције
- редукција уноса протеина (< 0.8 g/kg tt)

- рана примена терапије замене бубрега

4.2.2. Друга обољења

У дијабетесу су присутна са повећаном учесталošћу и друга обољења уринарног тракта, нарочито акутни циститис, акутни и хронични пијелонефритис и атонија мокраћне бешике, а често се може јавити и асимптоматска бактериурија. У случају прогредирања, ова обољења могу често дати и папиларну некрозу у ових пацијената.

У дијагностици и терапији ових обољења важе препоруке које су изнесене у поглављима о неуропатији и о инфекцијама у дијабетесу. (в. 4.4 и 4.5.)

Дијагноза и терапија дијабетесне нефропатије према нивоима здравствене заштите дате су у широј верзији водича на интернет страници.

4.3. КАРДИОВАСКУЛАРНА ОБОЉЕЊА У ДИЈАБЕТЕСУ

4.3.1. Кардиоваскуларни ризик у дијабетесу: детекција и превенција

4.3.1.1. Артеријска хипертензија

Препоруке:

Скрининг и дијагноза

1. Мерење крвног притиска се препоручује на свакој рутинској контроли у свих пацијената са дијабетесом. (Б, I)

Мерење треба спроводити у седећем положају, након одмора од 5 минута, коришћењем адекватне величине манжетне према величини обима надлактице. Повишене вредности артеријског притиска (КП) треба потврдити у још једном мерењу, другог дана.

2. Дијагноза хипертензије у пацијената са дијабетесом се поставља када су у два одвојена мерења вредности систолног КП ≥ 130 mmHg или дијастолног КП ≥ 80 mmHg. (Б, I)

Дијагноза хипертензије се поставља ако у два раздвојена мерења (у два различита дана) болесник има артеријски притисак изнад горе поменутих вредности. Код неких болесника се дијагноза поставља тек после примене неинвазивног 24h амбулаторног мониторинга крвног притиска. То се примењује када постоје неубичајене варијације крвног притиска, за дијагнозу хипертензије »белог мантила« или када постоје знаци и симптоми који указују да вероватно постоји хипертензија, али се она није регистровала стандардним методама. Ако се утврди хипертензија, она се контролише чешће, према резултатима терапије, а пожељно једном месечно.

Циљне вредности артеријског притиска

- 1. Циљна вредност систолног КП <130 mmHg се препоручује за већину пацијената са дијабетесом (Б, IIa)**
- 2. Индивидуално подешавање циљних вредности КП (више или ниже од препоручених) може бити одговарајуће у зависности од карактеристика пацијента и/или терапијског одговора (А, II)**
- 3. Циљна вредност дијастолног КП у пацијената са дијабетесом је <80 mmHg (А, II)**

Једина студија која је испитивала ефикасност интензивног третмана (снижење систолног АП на вредности <120 mmHg) је ACCORD студија где је овакав третман довео само до снижења ризика за мождани удар, али не и за друге КВ догађаје. При томе треба имати у виду да су студије показале да вредности систолног КП > 140 mmHg повећавају ризик за КВ догађаје.

Терапија хипертензије

- 1. Само нефармаколошке мере (дијета ради редукције прекомерне телесне масе, смањен унос соли и алкохола, повећање физичке активности) се могу примењивати у особа са дијабетесом у којих је вредност систолног КП 130–139 mmHg и дијастолног КП 80–89 mmHg и то најдуже 3 месеца; уколико нису постигнуте циљне вредности артеријског притиска у том периоду неопходно је применити и фармаколошке мере. (Ц, IIb)**
- 2. У пацијената са дијабетесом неопходно је започети примену фармаколошких мера одмах по постављању дијагнозе хипертензије (или током праћења) истовремено са нефармаколошким мерама, уколико су вредности систолног КП ≥ 140 mmHg или дијастолног КП ≥ 90 mmHg. (А, I)**

3. Примена ACE инхибитора или ARB (блокатора ангиотензин рецептора) у оболелих од дијабетеса су лекови избора у лечењу артеријске хипертензије, било као монотерапија или у комбинацији са другим лековима. (А, IIa)
4. Примена више врста антихипертензива (2 или више лекова у максималним дозама) је често неопходна у пацијената са дијабетесом ради постизања циљних вредности КП. (А, IIa)
5. Уколико се применом ACE инхибитора/ARB не постижу циљне вредности КП, лекови избора у другој линији су диуретици и блокатори калцијумских канала. (А, II)
6. У пацијената са дијабетесом и микроалбинуријом саветује се примена ACE инхибитора/ARB и када је КП у опсегу високо нормалних вредности због израженог кардио- и ренопротективног ефекта ових лекова. (Б, I)
7. У трудница са дијабетесом циљна вредност КП је 110-129/65-79 mmHg. ACE инхибитори и ARB су контраиндиковани у трудноћи. (Ц, II)
8. Бета блокатори се могу користити у лечењу хипертензије, посебно код дијабетичара који су прележали инфаркт или имају нестабилну *angina pectoris*. Неопходан је опрез код болесника са вегетативном неуропатијом и који не препознају хипогликемије, тада користити селективне бета блокаторе. (Б, I)

Код избора медикамената неопходно је водити рачуна о предностима и недостацима самог лека, о његовим ефектима на гликорегулацију, метаболизам липида и функцију органа који су често погођени дијабетесним компликацијама (бубрег, срце, око).

На основу бројних студија је показано да примена ACE инхибитора или ARB има веома повољне ефекте на регулацију КП, превенцију и успоравање развоја исхемијске болести срца, успоравање развоја и других дијабетесних компликација, пре свега нефропатије и ретинопатије, као и да имају повољне ефекте на инсулинску сензитивност па тиме и на гликорегулацију, а за поједине лекове из ове групе је показано и да смањују ризик за развој типа 2 дијабетеса. Ови лекови се могу комбиновати са другим лековима као што су диуретици или блокатори калцијумских канала.

Примена блокатора калцијумских канала се показала ефикасна у регулацији КП, а и не утичу на метаболизам гликозе и липида. Ови лекови се могу примењивати као монотерапија или у комбинацијама са другим антихипертензивима.

Тиазидни диуретици се код болесника без дијабетеса широко примењују у лечењу хипертензије. Код дијабетичара међутим, могу да погоршају инсулинску резистенцију и имају негативни ефекат на липидни профил. Постоје препоруке и о употреби диуретика као лека другог избора у пацијената са дијабетесом (када се монотерапијом ACE инхибитор или ARB не постижу циљне вредности).

Примена неселективних бета адренергичких блокатора није прва линија терапије хипертензије у дијабетесу јер су они прилично потентни у маскирању симптома хипогликемије. Примена селективних бета блокатора нема ове нежељене ефекте. Код дијабетичара са ИБС, као и код оних који су прележали инфаркт миокарда имају повољан ефекат на преживљавање.

Алфа адренергички благо поправљају инсулинску резистенцију, а имају и повољне ефекте и на липидни профил. Примена алфа адренергичких блокатора и симпатичких инхибитора може довести до ортостатске хипотензије, посебно код дијабетичара са аутономном неуропатијом.

Код свих болесника са хипертензијом је важно да се мери КП и у стојећем ставу ради утврђивања постојања ортостатске хипотензије, јер то утиче на избор антихипертензива и може значити постојање вегетативне неуропатије.

4.3.1.2. Дислипидемија

Најчешћи поремећај метаболизма липопротеина у дијабетесу манифестује се повишењем нивоа триглицерида, снижењем HDL холестерола уз ниво LDL холестерола који не мора бити

значајно повишен у поређењу са недијабетичарима. Међутим, у дијабетесу постоје значајне квалитативне промене LDL партикула (мали густе LDL богат триглицеридима) које га чине осетљивим на оксидацију, чиме је и ризик за појаву атеросклерозе повишен. Имајући у виду ова сазнања, према најновијим ставовима NCEP АТP-III, дијабетес (и тип 1 и тип 2) представља еквивалент коронарне болести због чега је и циљна вредност LDL холестерола у ових пацијената изузетно ниска.

Препоруке:

Скрининг

1. У одраслих пацијената са дијабетесом препоручује се одређивање нивоа липида најмање једном годишње. У особа са вредностима липида у оквиру ниског ризика (LDL < 2,6 mmol/l; HDL > 1,29 mmol/l и триглицериди < 1,70 mmol/l) контрола нивоа липида може се спроводити једном у две године. (Б, I)

Терапијске препоруке и циљне вредности

Према најновијим препорукама Америчког удружења за дијабетес (American Diabetes Association, ADA) и NCEP примарни терапијски циљ у пацијената са дијабетесом је нормализација нивоа LDL холестерола. Међутим, избор секундарног и терцијарног циља се разликују према препорукама ADA и NCEP. Уколико је, према NCEP, постигнут примарни циљ (достигнута циљна вредност LDL), а постоји повишен ниво триглицерида ($\geq 2,26$ mmol/l), секундарни терапијски циљ је нормализација нивоа поп HDL холестерола (0,78 mmol/l више од циљне вредности за LDL, односно циљна вредност за поп HDL треба да буде $\leq 3,37$ mmol/l). Међутим, ADA препоручује као секундарни терапијски циљ повишење нивоа HDL холестерола. Оба удружења, и ADA и NCEP, слажу се у избору терцијарног циља – нормализације нивоа триглицерида. Такође, и најновије препоруке Европских удружења кардиолога и удружења за атеросклерозу (ESC/EAS) издвајају ниво LDL као примарни терапијски циљ, док су поп HDL и аро В секундарни терапијски циљ у пацијената са дијабетесом.

1. У пацијената са дијабетесом без КВБ примарни терапијски циљ је ниво LDL < 2,6 mmol/l. (А, I)
2. Секундарни терапијски циљ у ових пацијената је поп HDL < 3,3 mmol/l и аро В < 1,0 g/L (Б, I)
3. Опционо, у пацијената са дијабетесом и присутном КВБ циљна вредност LDL треба да буде < 1,8 mmol/l. Секундарни терапијски циљ у ових пацијената је поп HDL < 2,6 mmol/l и аро В < 0,8 g/L (Б, I)
4. У свих пацијената са дијабетесом препоручује се смањење нивоа триглицерида на вредности < 1,7 mmol/l и повишење нивоа HDL холестерола на вредности > 1,15 mmol/l. У жена циљна вредност HDL треба да буде > 1,29 mmol/l. (Б, I)

Табела 4.3.1.1. Циљне вредности липида у пацијената са дијабетесом

Липидни параметар	Без КВБ	Са КВБ
LDL-x (mmol/l)	< 2,6	< 1,8 (опционо)
Non HDL-x (mmol/l) *	< 3,3	< 2,6
HDL-x (mmol/l)	> 1,15 (м); > 1,29 (ж)	> 1,15 (м); > 1,29 (ж)
Tg (mmol/l)	< 1,7	< 1,7
Аро В (g/l)	< 1,0	< 0,8

* Non HDL-x = укупан холестерол – HDL-x

5. У пацијената са дијабетесом и КВБ препоручује се примена статина, без обзира на ниво липида (А, I)
6. У пацијената са дијабетесом без КВБ, старијих од 40 година и који имају један или више КВ фактора ризика препоручује се примена терапије статинима (А, II)
7. У пацијената са дијабетесом млађих од 40 година са присутним другим КВ факторима ризика у којих није постигнута циљна вредност LDL адекватном изменом начина живота (дијета + физичка активност) препоручује се примена фармаколошких мера. (Ц, I)
8. Уколико се применом максималне дозе статина (која се може толерисати) не постижу циљне вредности LDL, редукција нивоа LDL за 30–40% је алтернативни терапијски циљ. (А, I)
9. Смањење нивоа триглицерида и повишење нивоа HDL холестерола применом фибрата је удружено са редукцијом кардиоваскуларних догађаја у дијабетичара с истовремено присутном КВБ, ниским нивоом HDL и скоро нормалним нивоом LDL. (А, II)
10. Комбинована терапија (статици са другим хиполипемичима) може бити неопходна за постизање препоручених циљних вредности липида, али до сада није евалуирана у великим, добро дизајнираним студијама у смислу испитивања ефекта на редукцију КВ ризика или сигурности. (Ц, II)
11. У случају значајније повишеног нивоа триглицерида ($\geq 5,7$ mmol/l), редукција нивоа триглицерида на вредности $<5,7$ mmol/l постаје примарни терапијски циљ ради смањења ризика за развој акутног панкреатитиса. (А, I)
12. У свих пацијената са типом 1 дијабетеса и присутном микроалбуминуријом или нефропатијом препоручује се примена статина ради смањења нивоа LDL (најмање 30%) без обзира на базални ниво LDL холестерола. (Ц, I)
13. Статици су контраиндиковани у трудноћи. (Б, III)

4.3.1.3. Пушење

Препоруке:

1. Неопходно је саветовати све пацијенте са дијабетесом о неопходности престанка пушења. (А, I)
2. Саветовања и едукације о престанку пушења треба да буду део рутинске контроле у пацијената са дијабетесом (Б, I)

4.3.1.4. Антитромбоцитна терапија

Препоруке:

1. Размотрити примену аспирина (75–162 mg/дан) као примарну превенцију КВБ у пацијената са типом 1 и типом 2 дијабетеса и повишеним КВ ризиком: мушкарци старији од 50 год и жене старије од 60 год који имају бар један КВ фактор ризика (позитивна породична анамнеза за КВБ, хипертензија, пушење, дислипидемија, албуминурија) (Б, II)
2. Аспирин (75–162 mg/дан) се препоручује у секундарној превенцији у пацијената са дијабетесом и дијагнозом КВБ (А, I)
3. Уколико постоји алергија на аспирин препоручује се примена клопидогрела у дози 75 mg/дан. (А, I)
4. Препоручује се комбинована примена аспирина (75–162 mg/дан) и клопидогрела

(75 mg/дан) у трајању од годину дана након акутног коронарног синдрома у пацијената са дијабетесом. (А, I)

5. Аспирин и антикоагулантна терапија се примењује код дијабетесних пацијената са атријалном фибрилацијом у циљу превенције CVI. (Ц, I)

4.3.2. Ишемијска болест срца (ИБС)

Основне карактеристике ИБС у дијабетесу су да се јавља у нешто млађим годинама него код недијабетичара, често се убрзано погоршава, а промене на крвним судовима могу бити дифузне. Клинички не тако ретко изостају класични ангинозни болови због вегетативне неуропатије. Као еквиваленти ангинозних болова код дијабетичара се јављају гушење или малаксалост и презнојавање. Како код дијабетичара често постоји и аутономна вегетативна неуропатија кардиоваскуларног система, ризик за настанак бројних компликација је велики.

Препоруке:

Скрининг и дијагноза

1. У асимптоматских пацијената са дијабетесом рутински скрининг за ИБС се не препоручује све док су КВ фактори ризика под контролом. (А, II)

У циљу идентификовања присуства ИБС у асимптоматских пацијената са дијабетесом и даље се препоручује приступ заснован на процени КВ ризика кроз детаљно евалуирање фактора ризика једном годишње.

Дијагноза ИБС у оболелих од дијабетеса се поставља на исти начин као и код недијабетичара, и по истим критеријумима, а на основу субјективних сметњи и типичних промена на **ST** сегменту на стандардном ЕКГ запису. С обзиром на особености клиничке слике ИБС код дијабетичара, потребно је контролисати ЕКГ чак и када болесник нема уобичајене тегобе и то бар једном годишње. Уколико се на ЕКГ запису не утврде типичне промене за ИБС а болесник има позитивне и друге факторе ризика и/или поменуте неспецифичне симптоме, саветује се тест оптерећења.

Обе врсте прегледа се спроводе на **примарном** нивоу здравствене заштите. Стандардни тест оптерећења и поред високе специфичности има сензитивност да открије само 50–60 % случајева ИБС.

2. У циљу постављања дијагнозе ИБС у пацијената са дијабетесом тест оптерећења се спроводи када:

- a. Постоје типични или атипични кардијални симптоми (Б, I)
- b. Постоје промене на ЕКГ-у у миру (на пример Q зубац) (Ц, I)
- c. Постоји периферна артеријска болест (Ц, I)
- d. Постоји каротидна болест, транзиторни исхемијски атак или мождани удар (Ц, I)

Примарна превенција ИБС у дијабетесу

Примарна превенција ИБС обухвата утврђивање и кориговање свих фактора ризика за развој КВБ. Примењује се код свих дијабетичара, без обзира на тип болести, али и код особа са IGT и IFG. Неке од ових мера се могу примењивати код свих дијабетичара, док се друге примењују само код болесника који имају одређене факторе ризика.

Препоручује се промена животног стила (односи се тип исхране, физичку активност и одржавање телесне тежине у пожељним границама), престанак пушења, контрола гликемије, нивоа липида и нивоа крвног притиска и примена аспирина.

Специфичности терапије ИБС у дијабетесу

1. У пацијената са дијабетесом и потврђеном дијагнозом ИБС размотрити примену АЦЕ инхибитора (Б, I) док се употреба аспирина и статина (уколико нема контраиндикација) препоручује у циљу превенције нових коронарних догађаја (А, I)
2. У пацијената са дијабетесом и прележаним инфарктом миокарда препоручује се употреба бета блокатора најмање 2 године после коронарног догађаја (Б, I)
3. Метформин се може примењивати у пацијената са дијабетесом и срчаном инсуфицијенцијом у условима нормалне бубрежне функције. (Ц, I)

Специфичности реваскуларизације миокарда код болесника са дијабетесом

1. Код болесника са дијабетесом и STEMI, примарна перкутана ангиопластика је метода избора уколико може бити изведена у препорученом временском оквиру. (А, I) Употреба стентова обложених лековима је индикована како би се смањила учесталост рестенозе и поновне реваскуларизације. (А, I)
2. Код болесника са дијабетесом хируршка реваскуларизација има предност у односу на ангиопластику, уколико тежина коронарне болести оправдава хируршки приступ, а очекивани добит и дужина трајања живота превазилазе ризик хируршке интервенције. (Б, IIa)
3. Систематска употреба ГИК-а у току реваскуларизационе терапије у пацијената са дијабетесом се не препоручује. (Б, III)

Терапија хипергликемије у акутном коронарном синдрому (АКС) код болесника са дијабетесом

1. Одређивање нивоа гликемије мора бити део иницијалне лабораторијске евалуације у свих пацијената са суспектним или потврђеним АКС (А, I)
2. Неопходно је одржавати ниво гликемије $< 11 \text{ mmol/l}$ уз избегавање хипогликемија (оптимално гликемија не би требало да буде $< 5 \text{ mmol/l}$) (Б, I)
3. За терапију хипергликемије у АКС користити инсулин интравенски уз подешавање дозе према скали и одредјивање нивоа гликемија на 1h. (Б, I)
4. Рутинска примена ГИК у пацијената са АКС се не препоручује. (Б, III)

4.3.3.Цереброваскуларна болест

Дијагноза промена у цереброваскуларној функцији се поставља на исти начин као у недијабетичара.

Препоруке:

1. **Превенција ЦВИ у оболелих од дијабетеса је корекција свих фактора ризика за развој макроваскуларних компликација. (Б, II)**

У досадашњим студијама нема чврстих доказа да добра гликорегулација смањује и ризик од ЦВИ. Међутим, у неким студијама је указано да агресивнија редукција артеријског притиска

применом АЦЕ инхибитора или АРБ смањује ризик од ЦВИ. Примена статина у болесника са дијабетесом може да смањи ризик од првог акутног исхемијског можданог удара.

2. Терапија промена у цереброваскуларном протоку у оболелих од дијабетеса је примена мера које стабилизују плак и смањују ризик од његове руптуре. (Б, I)

Примена вазодилататора нема већи значај, а може напротив и да погорша стање уколико је болесник нормотензиван или хипотензиван. Примена пентоксифилина теоријски има смисла али проспективни резултати нису потвђени.

3. Ако је проток кроз каротидне артерије на појединим локализованим местима смањен за 60%–70%, а не постоје контраиндикације, болесника упути на оперативно лечење. (А, II)

После операције неопходна је примена антикоагулантне терапије, праћење и кориговање свих фактора који имају значај за развој атерогенезе.

4.3.4. Периферна васкуларна болест (ПВБ)

У основи ПВБ је последица формирања атероматозних плакова и медиосклерозе, односно медиокалцинозе медије артерија.

Код дијабетичара се истовремено са васкуларним дешавају промене и на периферним нервима (сензорним и моторним), али и на нервима који регулишу вазодилатацију, вазоконстрикцију и функцију знојних жлезда. Због овакве удружености промена, испољавање периферне васкуларне болести у дијабетичара је веома разноврсно. Она може да се испољава од умерених тегоба током напора до настанка гангрена. Гангрене су 20–50 пута чешће у дијабетичара у односу на недијабетичаре. Фактори ризика за развој ПВБ су идентични са онима који су значајни за развој других васкуларних компликација.

Препоруке:

- 1. Уклањање фактора ризика за ПВБ може да превенира појаву улцерација, тешких инфекција, гангрена и ампутација. Зато се провера фактора ризика врши најмање једном годишње и неопходна је стална едукација болесника. (А, I)**
- 2. Скрининг за ПВБ се врши на нивоу примарне здравствене заштите тако што се најмање једном годишње палпирају пулсеви артерија стопала. (Ц, I)**
- 3. Дијагноза ПВБ се поставља на примарном нивоу здравствене заштите палпацијом пулса и доплер прегледом у случају непалпабилности пулсева на артеријама стопала. (Б, II)**

Ако болесник има тегобе типа *klaudikacio intermitens*, осећај хладноће, бледило коже ако се нога елевира под углом од 45 степени у трајању од 15 s, ако постоје промене у изгледу коже, споријег зарастања рана и понављана појава улцерација, дијагноза ПВБ је вероватна и потребно је извршити проверу места оклузије палпацијом пулсева и Doppler прегледом.

4. Превенција ПВБ је примена свих мера које смањују постојање свих фактора ризика и у основи је иста као и за ИБС (Б, I)

5. Конзервативна, медикаментна терапија је релативно ефикасна само у почетним стадјумима болести, а хирушка реконструкција циркулације је могућа само ако су оклузије јасно локализоване и то само на неколико места. (Б, II)

4.3.5. Дијабетесно стопало

Улкусна болест стопала претходећа је патологија у 80% ампутација. Сем утицаја на инвалидитет дијабетесно стопало повећава и морталитету код дијабетичара.

Дијабетесно стопало је последица неуро-исхемијских промена које се повремено компликују још додатном инфекцијом. Појава улцерација на стопалу, затим настанак гангрене и последичне ампутације су значајни узроци морбидитета и инвалидности у оболелих од дијабетеса.

Дијабетесно стопало се клинички манифестује у виду: улцерације (са инфекцијом или без ње), типичног деформитета стопала (све до Charcotove артропатије), појаве хроничног отока, исхемичних промена, па све до настанка некрозе и гангрене.

Препоруке:

1. Рано откривање особа са ризиком за развој дијабетесног стопала је услов за адекватно лечење и смањење ризика од ампутација. (А, I)

Фактори ризика за развој дијабетесног стопала су: трајање дијабетеса преко 10 година, мушки пол, дуготрајно лоша гликорегулација, присуство кардиоваскуларних, очних и бубрежних компликација дијабетеса, алкохол, пушење, лоша едукација за негу стопала, ношење неадекватне обуће и др.

2. Присуство више фактора ризика за развој дијабетесног стопала повећава вероватноћу да ће се јавити клиничке промене. (II, I)

Дијабетесно стопало се схематски може поделити у два типа:

- 1) **неуропатско стопало** у којем доминира неуропатија, а где је циркулација још задовољавајућа и
- 2) **неуроисхемично стопало** у којем је поред неуропатије присутна још и недовољна циркулација са непалпабилним педалним пулсевима. Чисто исхемично стопало, без пратеће неуропатије се у дијабетесних болесника виђа веома ретко, а третман је исти као и за неуроисхемично стопало. У пракси се најчешће виђа мешани облик, тј. неуроисхемично стопало.

Табела 4.3.5.1. Основне карактеристике неуропатског и неуроисхемичног стопала

	Неуропатско стопало	Неуроисхемично стопало
Карактеристике	Топло Палпабилни пулсеви Ружичаста кожа Вене дорзума стопала могу бити проширене	Хладно Непалпабилни пулсеви Бледило при елевацији Црвенило стопала када нога вис
Компликације	Задебљања (жуљеви), неосетљивост и сувоћа коже Безболни улкус Гангрена (често на месту притиска) Charcotove артропатија Неуропатски едеми	Клаудикације Улкус (може бити болан) Гангрена дисталних делова прстију Бол у мировању

3. Скрининг за откривање особа са ризиком да развију дијабетесно стопало врши се на примарном нивоу здравствене заштите обавезним прегледом најмање једном годишње. (А, I)
4. Дијагноза дијабетесног стопала се поставља на примарном нивоу здравствене заштите на основу стандардног прегледа стопала, често у одсуству тегоба у болесника. (Ц, I)
5. Превенција развоја дијабетесног стопала се врши код свих дијабетичара, а посебно у особа са повећаним ризиком за развој ове болести применом свих мера едукације око неге стопала, заштите стопала од повређивања, раног и правилног лечења свих озледа и лечењем ПВБ. (Б, I)
6. Новооткривена улкусна болест стопала захтева хоспитализацију. Лечење дијабетесног стопала је тимско и захтева консултације дијабетолога, васкуларног и ортопедског хирурга и неуролога. Наставак лечења је на примарном нивоу у специјализованим амбулантама. (Ц, I)

Адекватно, а што једноставније растерећење стопала има задатак да растерети угрожено подручје уз распоређивање притиска равномерно на остале делове стопала је први корак у лечењу дијабетесног стопала. Иницирање течног силикона у поткожно ткиво, на оним местима где су коштане проминенције и повећан притисак (нпр. главице метатарзалних костију или где су већ формирани калуси) има задатак да смањи притисак на ткиво и спречи појаву улцерације. Испитивања су још у току.

Лечење улцерација подразумева редован (оштар) дебридман ране уз њено чишћење и прекривање ране уз адекватну заштиту и лечење од инфекције. За инфекцију се примењују антибиотици широког спектра према био- и антибиограму и клиничком одговору на овај третман.

Фактори раста и кожни графтови, од еквивалената хумане коже добијених ткивним инжењерингом, показали су несумњиву корист у лечењу улцерација уз напомену да је ова терапија скупа и не примењује се широко у свакодневној пракси. Она се обавезно комбинује са адекватним растерећењем и дебридманом.

Опсежнији хируршки захвати примењују се у случају проширене инфекције, односно гангрене и подразумевају инцизије, дренаже (уз енергичну антибиотску терапију), мање ампултационе захвате (прст), али и веће ампултације дела стопала, потколенице. Такође, у случају изражене периферне оклузивне артеријске болести индиковани су хируршки реваскуларизациони захвати као што су артеријски by-pass и ангиопластика.

Конзервативно лечење неуропатске остеоартропатије (Charcotove артропатије) подразумева растерећење стопала и антиинфламаторну терапију у акутној фази. Ако се развије хронична фаза терапија је комплексна и подразумева растерећење стопала, ношење одговарајуће обуће формиране према облику стопала ("калуп-одливак"), а у обзир долази и хируршки третман.

4.4. ДИЈАБЕТЕСНЕ НЕУРОПАТИЈЕ

4.4.1. Полинеуропатија

Периферна неуропатија је честа компликација типа 1 и типа 2 дијабетеса, а чак и до 50% старијих од 60 година има ову компликацију дијабетеса. Присутни су скоро сви типови клиничких и електрофизиолошких поремећаја: мононеуропатија која укључује и кранијалне нерве; мултипла мононеуропатија; проксимална акутна радиокулопатија; акутна болна и дистална симетрична сензорна полинеуропатија.

Опште препоруке:

1. Код свих пацијената урадити скрининг за дисталну симетричну полинеуропатију (ДПН) у време постављања дијагнозе типа 2 дијабетеса, и 5 година након постављања дијагнозе типа 1 дијабетеса, а затим барем једном годишње, коришћењем једноставних клиничких тестова. (А, I)
2. Електрофизиолошки тестови су ретко потребни, изузев у ситуацијама када је клиничко испољавање неуропатије атипично. (Б, II)
3. Скрининг знакова и симптома кардиоваскуларне аутономне неуропатије би требало учинити у време дијагностиковања типа 2 дијабетеса и 5 година по постављању дијагнозе типа 1 дијабетеса. Специфични тестови су ретко неопходни и не утичу битније на исход лечења. (Ц, II)
4. Препоручује се примена лекова за ублажавање специфичних симптома болне ДПН и аутономне неуропатије, с обзиром да поправљају квалитет живота пацијента. (Ц, II)

Скрининг и дијагностиковање ДПН

Скрининг код пацијената са дијабетесом би требало спроводити једном годишње: испитивањем осећаја бола (*pin prick*, енг.), вибраторног сензибилитета (коришћењем звучне виљушке од 128-Hz), испитивањем осећаја притиска плантарне стране предњег дела стопала (коришћењем 10 g монофиламената) и испитивањем ахиловог рефлекса. Процењено је да комбиновање тестова има сензитивност од 87% за детектовање дијабетесне полинеуропатије.

Неосетљивост на 10 g монофиламенте и смањена вибраторна перцепција предвиђа појаву улкуса стопала.

Код пацијената са тешком неуропатијом треба утврдити постојање и других узрока неуропатије: употреба неуротоксичних лекова, тровање тешким металима, алкохолизам, дефицит B12 витамина (узимаје метформина током дужег периода), бубрежна болест, хронична демијелизациона неуропатија, наслеђене неуропатије и васкулитиси.

Терапија ДПН

1. Први циљ је постизање оптималне гликемијске контроле без осцилација гликемија. (А,II)
2. Код болне ДПН фармаколошка терапија обухвата: коришћење антидепресива, укључујући трицикличне, дулоксетин и венлафаксин би требало размотрити у терапији пацијената са болном ДПН (Б, I), антиконвулзиви, укључујући прегабалин и габапентин (Б, I), а примену опијатних аналгетика у комбинацији са габапентином би требало размотрити у терапији пацијената са болном ДПН која се не може контролисати монотерапијом. (Б, II)

4.4.2. Аутономна неуропатија

Главне клиничке манифестације дијабетесне аутономне неуропатије су: тахикардија у миру, интолеранција физичке активности, ортостатска хипотензија, опстипација, гастропареза, еректилна дисфункција, судомоторна дисфункција, поремећена неуроваскуларна функција, и потенцијална аутономна инсуфицијенција у одговору на хипогликемију.

Кардиоваскуларна аутономна неуропатија (КАН), најзначајнији је клинички облик дијабетесне аутономне неуропатије и фактор ризика за КВБ. На постојање КАН могу указивати: тахикардија у миру (преко 100 откуцаја/мин) или ортостатска хипотензија (пад систолног притиска 20 mmHg при устајању без адекватног одговора срчане фреквенце). Међутим, још увек није јасна корист скрининга на КАН.

Гастроинтестинална неуропатија подразумева постојање: езофагеалне ентеропатије, гастропарезе, опстипације, дијареје, фекалне инконтиненције. На постојање гастропарезе треба посумњати код пацијената са неадекватном гликорегулацијом и симптомима од стране горњих

партија гастроинтестиналног тракта без другог јасног узрока. Евалуација гастричног пражњења коришћењем сцинтиграфије се препоручује уколико симптоми упућују на постојање гастропарезе, али тест углавном слабо корелира са симптомима.

Препоруке:

1. **Код мушкараца дијабетесна аутономна неуропатија може узроковати еректилну дисфункцију (ЕД) и/или ретроградну ејакулацију. Сви мушкарци са дијабетесом би требало да буду редовно подрвгнути скринингу за ЕД. (Б, II)**
2. **Евалуацију функције мокраћне бешике би требало радити код особа са рекурентним инфекцијама уринарног тракта, пијелонефритисом, инконтиненцијом или палпабилном мокраћном бешиком. (Б, II)**

Терапија аутономне неуропатије

Симптоми гастропарезе се могу поправити изменама дијететског режима и применом прокинетика као што су метоклопрамид или еритромицин. Терапија ЕД обухвата примену инхибитора фосфодиестеразе тип 5 (PDEI5), примену простагландина интракорпореално или интрауретерално, примену вакуум апарата или пенилних протеза.

Препоруке:

1. **Уколико нема контраиндикација PDE5 инхибитор би требало користити као прву линију терапије мушкараца са дијабетесном ЕД. (А, II)**
2. **Код мушкараца са дијабетесном ЕД који не реагују на PDE5 терапију требало би испитати постојање хипогонадизма. (II, I)**
3. **Мушкарце са дијабетесом и ЕД који желе потомство требало би упутити стручњацима који се баве проблемом ејакулаторне дисфункције. (II, II)**

4.5. Друга хронична обољења повезана са дијабетесом

4.5.1. Инфекције

Дијабетес може повећавати општу склоност ка инфекцијама, јер хипергликемија умањује активност фагоцитних ћелија и имунолошки одговор организма. С друге стране, инфекције могу узорковати хипергликемију и провоцирати настанак дијабетесне кетоацидозе.

Болесницима леченим инсулином често треба повећати дозу док траје инфекција, а неке од болесника на оралним хипогликемичима треба транзитрно превести на инсулинску терапију.

4.5.1.1. Уринарне инфекције

Циститис

Циститис може бити асимптоматски или симптоматски, а постоји склоност ка рецидивима. Асцендентна инфекција са пијелонефритисом у овој популацији је озбиљнија него у недијабетесној популацији јер може довести до озбиљних компликација. Дијагноза се поставља на основу карактеристичних дизуричних симптома, а у мокраћи се налази позитиван цитолошки и бактериолошки налаз.

Препоруке:

1. **Лечење започети одмах по дијагностиковању, без обзира да ли су симптоми присутни или не (асимптоматска бактериурија), да би се спречило погоршање гликорегулације и асцендирање инфекције. (А, II)**

Некомпликован циститис може да се лечи оралном применом антибиотика уз понављане прегледе уринокултуре и антибиограма. Лечење је дуже него у недијабетесних особа и треба га спроводити све док се не добије потврда да је инфекција ерадицирана. Рецидивујуће инфекције побуђују сумњу на постојање уролитијазе, анатомске аномалије или дистендирану "неуропатску" бешику. У овим случајевима треба начинити ултрасонографски преглед бубрега и мокраћне бешике (пре и после мокрења уз мерење резидуалног урина).

Пијелонефритис

Клинички се обично испољава класичном сликом (боловима у бубрежним ложама, дизуричним сметњама, повишеном температуром), а често може бити присутна и погоршана гликорегулација. Уз то су присутни знаци запаљења: патолошки уринарни налаз, убрзана SE, неутрофилија. Најчешћи узрочник запаљења је *Escherichia coli* и друге грам-негативне бактерије. Сигнификантна бактериурија постоји када је број клица изнад 100.000/ml. Ретка, али врло озбиљна ситуација је кад настане инфекција анаеробним микроорганизмима, тј. емфизематозни пијелонефритис што је видљиво на нативном Rtg снимку, UZ и CT снимку.

2. **Пијелонефритис треба лечити парентералном применом антибиотика према антибиограму из уринокултуре или хемокултуре. За почетак, до добијања бактериолошког налаза, терапија се може започети трећом генерацијом цефалоспорина, или ципрофлоксацином парентерално, десетак дана, потом перорално у истом трајању, а затим даље наставити према налазима уринокултуре и антибиограма до ерадикације инфекције. Емфизематозни пијелонефритис може захтевати примену нефректомије. (А, II)**

Папиларна некроза

Ретка, али опасна компликација пијелонефритиса, која доводи до разарања реналне папиле и могуће акутне бубрежне инсуфицијенције. Дијагноза се поставља UZ или CT прегледом. Конвенционалну i.v. урографију не примењивати јер i.v. дато контрастно средство може погоршати бубрежну функцију. Терапија је енергична, парентерална антибиотска уз праћење бубрежне функције.

Перинефритички апсцес

Тешка компликација пијелонефритиса, која се чешће јавља у дијабетесној него у другој полупацији. Дијагноза се поставља помоћу UZ и CT прегледа. Промптна, парентерална и енергична антибиотска терапија, а по потреби и хируршка дренажа, обично доводе до излечења.

4.5.1.2. Гљивичне мукокутане инфекције

Посебно је честа појава *кандидијазе* перинеума и вулвовагинитис, нарочито у фази лоше гликорегулације. Дијагноза се поставља на основу карактеристичних симптома (свраб и вагинална секреција) уз преглед вагиналног секрета и налаз кандидијазе.

3. **Лечење подразумева примену локалних фунгицидних средстава (нистатин, миконазол) чије ефекат ће бити бољи ако се постигне добра гликорегулација. У случају неуспеха може се дати перорална терапија (флуконазол, итраконазол, кетоконазол). (А, II)**

Орофарингеална, езофагеална и интестинална кандидијаза као и Tinea pedis лече се локалним, а по потреби и системским фунгицидним средствима.

4.5.1.3. Инфекције респираторног тракта

Бактеријска пнеумонија

Чешће се јавља у дијабетичара и може довести до кетоацидозе. Уз уобичајене микроорганизме (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) као узročници могу бити и *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella species*, па и *Escherichia coli*. Постоји могућност апсцедирања. У почетку, до изоловања и потврде узročника, дају се парентерално велике дозе антибиотика широког спектра, а потом према бактериолошком налазу, довољно дуго до ерадикације процеса.

Туберкулоза

Чешћа је у дијабетесној него у недијабетесној популацији са тенденцијом ка кавитацији. Дијагноза се поставља на уобичајен начин.

4. Лечење подразумева примену рифампицина, изонијазида, пиразинамида и етамбутола, од којих терапија рифампицином и изонијазидом траје најмање 4 месеца. Све време пратити ефекат и подношљивост трапије (уобичајени споредни ефекти и могућност резистенције и реактивације процеса). Рифампицин може умањити хипогликемизујуће дејство деривата сулфониуреје. (Б, II)

4.5.1.4. Инфекције гастроинтестиналног тракта

Емфизематозни холециститис

Ретка, али веома озбиљна инфекција мешаном бактеријском флором (аеробима и анаеробима) уз могућност настанка гасне гангрене и перфорације жучне кесице, карактеристична је за дијабетичаре. Рана дијагноза (UZ, nativan Rtg снимак), рана и енергична антибиотска и хируршка терапија спасавају пацијенту живот.

Препоруке везане за инфекције меких ткива и кости, хепатитис, кожна обољења и коштаномишићна обољења приказане су у широј верзији Водича на интернет страници.

5. ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС КОД ДЕЦЕ И ОМЛАДИНЕ

5.1. Епидемиолошки подаци

Тип 1 дијабетеса мелитуса

Тип 1 дијабетеса мелитуса (Т1ДМ) је једно од најчешћих хроничних обољења код деце и младих особа (адолесцената). Годишња инциденција Т1ДМ код деце узраста 0 – 14 година у различитим земљама Европе креће се у широком распону од 3,2/100.000 у Македонији до 64,2/100.000 у Финској, а у Србији износи 14,8/100.000. Годишње у Србији у тој узрасној групи од Т1ДМ оболи 130 – 160 деце и младих. У многим крајевима света годишњи пораст учесталости ове болести у детињству износи 3 – 5%. И у нашој земљи током протекле две-три деценије запажа се пораст учесталости дијабетеса и посебно је изражен у групи мале и предшколске деце. Болест је подједнако заступљена код деце оба пола. Ретка је код деце млађе од 12 месеци. Њена учесталост

расте упоредо с узрастом тако да се највиша инциденција региструје у доба пубертета, односно од 10. до 14. године живота.

Поред Т1ДМ, од кога болује више од 90% особа са шећерном болешћу млађих од 25 година, све чешће се препознају и други типови болести, укључујући наследне моногенске облике, дијабетес мелитус у оквиру цистичне фиброзе, тип 2 дијабетеса, као и други синдроми инсулинске резистенције.

Моногенски поремећаји функције β -ћелија (раније „адултни тип дијабетес мелитуса код младих особа“)

Адултни тип дијабетес мелитуса (MODY, Масон синдром) налази се код око 2% од укупног броја деце и омладине са шећерном болешћу. То је генетски и клинички хетерогена група поремећаја проузрокована примарним поремећајима функције β -ћелија панкреаса који се карактеришу обично благо израженом хипергликемијом без склоности ка развоју кетоацидозе, аутозомно-доминантним начином наслеђивања (болест се открива у породици у две или више узастопних генерација) и испољавањем у детињству, адолесценцији или код младих одраслих у добу испод 25 година. У случају сумње на моногенски дијабетес пожељно је да се дијагноза потврди генетским испитивањем. Већина младих с овим обликом дијабетеса у почетку може да се лечи дијетом без шећера или оралним антидијабетесним лековима.

Дијабетес мелитус код болесника са цистичном фиброзом

- 1. Код болесника са цистичном фиброзом после навршених 10 година живота једанпут годишње је потребно да се провери ниво шећера у крви, гликозурија (као и HbA1c). (Б, I)**

Око 10 – 30% болесника са цистичном фиброзом развија дијабетес у периоду од 15. до 25. године живота. Поред инсулина, код ових болесника се препоручује релативно висок енергетски унос укључујући довољан унос масти и комплексних угљених хидрата.

5.2. Дијагноза и почетак лечења типа 1 дијабетеса мелитуса

- 2. Губитак у тежини, изражена жеђ или учестало мокрење код детета или младе особе захтева неодложно мерење концентрације гликозе у крви и урину. (Б, I)**

Код већине деце и младих особа, Т1ДМ се испољава акутном појавом класичних симптома болести у виду жеђи, полидипсије, полиурије и губитка у тежини. Код мањег броја деце болест има спорији почетак са симптомима који трају неколико месеци.

За потврду дијагнозе довољни су налази:

- хипергликемије (концентрација глукозе у крви $\geq 11,1$ mmol/l; односно 200 mg/dl) у најмање два одвојена мерења без обзира на то када је унет претходни оброк,
- хипергликемије после гладовања (најмање 8 часова после последњег калоријског obroка $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)
- изражене гликозурије (>55 mmol/L; односно 1,0 g),
- кетонурије
- HbA1c $>6,5\%$.

У случају да дијагноза дијабетеса није јасна од помоћи могу бити: понављано мерење концентрације глукозе у крви, ниво HbA1c и OGTT (даје се 1,75 g глукозе/kg телесне масе до највише 75 g). Дијагностички критеријуми за децу су исти као и за одрасле (Поглавље 1).

Сваки новооткривени болесник са дијабетесом узраста 0 – 19 година треба да се хоспитализује у педијатријској установи ради:

- потврде дијагнозе,
- неодложног почетка терапије у циљу спречавања погоршања здравственог стања и постизања клиничке и лабораторијске стабилизације, као и
- едукације болесника и родитеља о принципима терапије инсулин-зависног дијабетеса.

3. Лечење типа 1 дијабетеса код деце и младих особа подразумева обавезну примену инсулина. У циљу превенције даље метаболичке декомпензације и дијабетесне кетоацидозе терапија треба да се започне одмах после постављања дијагнозе болести (унутар 24 часа у случају да болесник има кетонурију). (Ц, I)

Код болесника са болешћу откривеном у компензованом стању (без клиничких и лабораторијских знакова кетоацидозе) обично се почиње са комбинацијом инсулина са краткотрајним и средње-дугим деловањем у односу 1:2-3 у укупној дневној дози од 0,5 – 0,7 i.j./kg телесне масе супкутано.

5.3. Трајно лечење и праћење болесника

Циљеви терапије

Дугорочни циљеви лечења дијабетеса у детињству и адолесценцији обухватају:

- трајно одсуство симптома дијабетеса као што су полидипсија, полиурија и полифагија,
- превенцију дијабетесне кетоацидозе и хипогликемије,
- нормалан раст и полно сазревање уз спречавање гојазности,
- нормалан емоционални развој, добар квалитет живота, али усклађен с ограничењима која условљава природа и начин лечења болести,
- превенцију или откривање хроничних компликација у раном стадијуму развоја,
- рано откривање удружених болести као што су болести тироидне жлезде, целијакија и поремећаји исхране психогеног порекла.

4. Сложеност терапије дијабетеса код деце и младих захтева да у лечењу дијабетеса учествује тим стручњака који сачињавају педијатријски ендокринолог (или педијатар едукован у области дијабетеса), медицинска сестра-едукатор и дијететичар/нутрициониста. (Ц, I)

Централни чланови тима који спроводи лечење су сам болесник, његови родитељи и други чланови породице. Поред наведених, остали чланови тима, односно консултанци су: социјални радник, психолог, офталмолог, нефролог и за девојке у адолесценцији гинеколог-акушер.

Едукација

5. Едукација болесника и родитеља је саставни и битан део укупног терапијског поступка и представља стручну и педагошку обавезу педијатара-ендокринолога и медицинских сестара у одсеку или одељењу за децу оболелу од дијабетеса. (Ц, I)

Остваривање изложених циљева терапије тесно је повезано са квалитетом едукације болесника и његових родитеља. Прва фаза едукације почиње приликом првог боравка детета у болници, а наставља се после отпуста из болнице кроз редовне амбулантне прегледе, у удружењима деце и родитеља, летњим камповима и вршњачким групама. Сваки болесник с новооткривеним

дијабетесом треба обавезно да добије писмено упутство о основним принципима лечења инсулин-зависног дијабетес мелитуса. Едукација се спроводи или појединачно са сваким дететом или у групном раду са родитељима и оболелом децом и подразумева следеће активности и поступке:

- објашњавање природе болести, значења појединих клиничких симптома и знакова болести, нарочито симптома хипергликемије и хипогликемије и њихово довођење у узрочну везу са лабораторијским налазима у крви и у урину, као и предочавање ризика од акутних и хроничних компликација болести,
- упућивање деце и родитеља у значај и начин самоконтроле болести, тј. самоконтролу гликемије, одређивање степена гликозурије и значење налаза кетонурије,
- упућивање у принципе терапије инсулином, тј. начин примене ињекција, оспособљавање за самосталност у прилагођавању дневних доза инсулина клиничком стању и налазима у крви и урину,
- наглашавање неопходности и упућивање у начин вођења дневника самоконтроле с уписивањем измена у клиничком стању, налаза у крви и урину, као и датих доза инсулина,
- образложење неопходности и значаја редовних амбулантних прегледа, сталне сарадње са надлежним педијатром-ендокринологом у циљу спречавања или одлагања акутних и хроничних компликација болести.

6. Едукација у специјализованим центрима за децу и омладину са хроничним болестима обавља се обавезно после откривања, а по потреби и касније у току болести. (Ц, I)

Најбољи начин за спровођење континуиране едукације деце и родитеља о принципима лечења шећерне болести, према искуствима с Одељењем за едукацију, продужно лечење и рехабилитацију Специјалне болнице „Буковичка бања“ у Аранђеловцу дужим од једне деценије, је хоспитализација у специјализованом центру – одељењу за децу и омладину са хроничним обољењима.

Терапија инсулином

Лечење дијабетеса типа 1 код деце почиње се **хуманим инсулинима** пакованих у инсулинске карпуле уз примену одговарајућих пен-бризгалица. У случају недовољно добре гликемијске контроле код деце и адолесцената се у циљу побољшања прандијалне гликемијске контроле могу применити инсулински аналози са брзим деловањем или у циљу побољшања препрандијалне гликемијске контроле аналози инсулина са продуженим деловањем.

7. Неспособност или неспремност болесника да прихвати предложене терапијске мере увек резултује неуспехом у постизању постављених терапијских циљева. (Ц, II)

Избор режима инсулинске терапије условљава низ чинилаца: узраст, трајање дијабетеса, навике у исхрани, распоред школских (радних) обавеза, учесталост и распоред физичке активности. Поред наведеног, режим инсулинске терапије треба да се прилагоди физичкој и емоционалној зрелости болесника, интелектуалним способностима, спремности да прихвати терапијске препоруке као и материјалним приликама породице.

Конвенционална инсулинска терапија – Током фазе ремисије болести и код појединих болесника млађег узраста, једна ињекција инсулина може бити довољна за одржавање стабилних нивоа шећера у крви током целог дана. Код већине деце и адолесцената неопходно је да се инсулин даје у најмање две ињекције током дана. Ипак, на том режиму терапије инсулином стабилна гликемијска контрола не може се постићи код свих болесника дечијег и адолесцентног узраста. Да би се потребе за инсулином задовољиле током целог дана, обично је неопходно да се у јутарњој, а често и у вечерњој ињекцији истовремено примени инсулин са кратким и инсулин са средње-дугим

деловањем. Одвојено дозирање две врсте инсулина има предности над припремљеним („фиксним“) мешавинама инсулина у пен-инјекторима („карпулама“) јер омогућава независно мењање доза појединих типова инсулина.

Интезивирана инсулинска терапија – Режији са четири или више ињекција инсулина током дана, који се најчешће примењују у виду тзв. **базално-болусног режима**, или помоћу супкутане портабилне инсулинске пумпе омогућава већу слободу у погледу узимања obroка као и обављања других животних активности.

8. Спровођење интензивираних инсулинских терапија захтева да се болесник придржава задатих упутстава и зато њена примена даје задовољавајуће резултате само код појединачних болесника млађих од 10-12 година. (Ц, II)

Важно је да се истакне, да се побољшање гликемијске контроле са повећањем броја ињекција може постићи само уз одговарајућу едукацију, усклађивање плана исхране и физичке активности, свакодневно праћење гликемије пре и после obroка уз честе консултације са терапијским тимом. Интезивираних инсулинских терапија код недовољно едукованих болесника и родитеља може повећати ризик за хипогликемије.

Средства неопходна за спровођење оптималне инсулинске терапије

- **Инсулин** – хумани или препарати инсулинских аналога са иглама одговарајуће дужине.²
- **Средства за мерење гликозе у капиларној крви** (глукометри и одговарајуће траке), и
- **Траке за мерење гликозе и кетона у урину.**

Исхрана

Нормална, уравнотежена исхрана за децу са дијабетесом је прихваћена широм света. Такав приступ у исхрани деце са дијабетесом диктиран је, пре свега, високим потребама организма у градивним и енергетским материјама неопходним за растење и развој при чему се те потребе не разликују битно од потреба здраве деце упоредивог узраста и пола. Препоручује се слободан унос поврћа, свежег меса, млека и млечних производа од обраног млека, свежег воћа сиромашног у шећерима (јабуке и сл.), док се воће богато шећерима и мастима (грожђе, ораси и смокве и сл.) као и конзервисано не препоручују. Ускраћује се унос намирница богатих рафинисаним угљеним хидратима (шећер, слаткиши, бели хлеб и сл.) и засићеним масним киселинама (свињско месо, маст и сл.). У циљу смањивања постпрандијалног пораста шећера у крви, као и превенције хипогликемија између obroка и током ноћи, деца са дијабетесом треба да узимају три главна obroка и два до три мања obroка – ужине.

9. Исхрана деце са дијабетесом треба да садржи исте препоруке које се дају у исхрани здраве деце сличног узраста и пола при чему распоред уноса угљених хидрата током дана треба да буде усклађен са режимом инсулинске терапије. (Б, I)

Физичка активност

Препоручује се нормална физичка активност усклађена с узрастом детета, учешће у настави физичког васпитања, као и бављење спортом, с изузетком спортова у којима нагла хипогликемија може да угрози живот болесника (скокови, роњење и сл.). У адолесценцији се саветује активан, али умерен физички рад у кући или у пољу.

Надзор болесника и надзор метаболичке контроле

10. Сва деца и адолесценти са дијабетесом треба да долазе на амбулантне прегледе најмање три - четири пута годишње или чешће када постоје одређени проблеми у лечењу болести. (Ц, I)

Преглед код педијатријског ендокринолога неопходан је најмање једанпут годишње за сву децу и адолесцените са дијабетесом у циљу процене:

- раста, пубертетског развоја, степена едукованости и психосоцијалних промена,
- технике давања и изгледа места ињекција,
- успешности гликемијске контроле,
- препорука у исхрани и њиховог спровођења,
- као и раног откривања удружених болести и поремећаја (струма/тироидни поремећаји, целијакија, промене на кожи),
- касних компликација болести

a. Самоконтрола гликемије.

Често мерење гликемије у кућним условима је најбољи метод за краткорочно праћење гликемијске контроле. Истовремено, то је једини метод којим се може постићи оптимална гликемијска контрола посебно код деце и омладине на режиму интензивираних инсулинских терапија.

11. Честа самоконтрола гликозе у крви је једини метод који омогућује постизање оптималне метаболичке контроле, посебно код деце на режиму интензивираних инсулинских терапија. (Б, I)

b. Гликоза у урину.

Праћењем концентрације гликозе у урину могу се индиректно открити скокови концентрације гликозе у крви изнад нивоа бубрежног прага (код деце 9 - 10 mmol/l) у периоду од неколико часова. Овај метод обезбеђује додатни увид у стање гликемијске контроле и стога не треба да се одбаци као непотребан, посебно код мале деце.

a. Кетони у урину.

Мерење кетона у урину је потребно у случају хипергликемије (>15 mmol/l), рекурентних инфекција (са фебрилношћу или повраћањем) или претеће кетоацидозе (бол у трбуху или убрзано дисање). У циљу откривања недостатка инсулина током ноћи (феномен “зоре”) препоручује се редовно мерење кетона у првом јутарњем узорку урина.

c. Гликозилирани хемоглобин.

Редовно праћење нивоа гликозилираног хемоглобина (HbA1c) добар је показатељ метаболичке (гликемијске) контроле.

12. Мерење концентрације HbA1c треба да се обавља најмање четири пута, а код мање деце и шест пута годишње. (Б, II)

5.4. Рано откривање и праћење развоја микроваскуларних компликација

И код деце и адолесцената са дијабетесом постоји ризик за настанак микроваскуларних компликација посебно код болесника са дужим трајањем и почетком болести у ранијем узрасту, лошом гликемијском контролом, високим крвним притиском, абнормалним нивоима липида у

крви, породичном анамнезом о дијабетесним компликацијама и код оних који пуше. Одржавање добре гликемијске контроле значајно смањује дугорочни ризик за настанак микроваскуларних компликација дијабетеса.

13. Главни циљ постизања и одржавања оптималне гликемијске контроле (нормалних или скоро нормалних концентрација гликозе у крви без појаве тежих хипогликемија) је превенција дугорочних компликација дијабетеса. (А, I)

Откривање касних компликација дијабетеса у најранијем стадијуму њиховог развоја има за циљ да се уз побољшање метаболичке контроле спречи или успори њихово напредовање, односно предузме специфично лечење (фотокоагулација у случају ретинопатије, АСЕ инхибитори у случају нефропатије). Ране васкуларне промене су субклиничког карактера, али се могу открити осетљивим методима испитивања. У случају да микроваскуларне компликације настану у детињству, у пубертету може доћи до убрзања њихове еволуције.

14. Скрининг на микроваскуларне компликације дијабетеса почиње се:

- а. код деце са препубертетским почетком дијабетеса 5 година после почетка болести или после навршених 11 година или после почетка пубертета,**
- б. код деце и адолесцената са почетком дијабетеса у пубертету 2 године после почетка болести, а затим код свих болесника једанпут годишње. (Ц, I)**

Обавезне процедуре за рано откривање микроангиопатских компликација обухватају:

- преглед ретине кроз дилатиране зенице (пожељно уз фотографисање очног дна или флуоресцеинску ангиографију),
- мерење микроалбуминурије ($\mu\text{g}/\text{min}$ у целоноћном узорку или mg/mg креатинина у јутарњем узорку урина),
- мерење крвног притиска,
- клинички неуролошки преглед.

5.5. Организација здравствене заштите деце и омладине оболеле од шећерне болести

Начин организације здравствене делатности у области здравствене заштите деце и омладине оболеле од дијабетеса на територији Србије условљен је како учесталосћу болести и захтевима у току лечења, тако и постојећом мрежом установа за здравствену заштиту деце и омладине. Основну здравствену, као и неопходне услуге из специфичне здравствене заштите, пружају педијатри у предшколским и школским диспансерима. Садржај рада је приказан на табели 5.1.1 (табела се може видети у широј верзији Водича на интернет страници).

Основна јединица за пружање специфичне здравствене заштите деце и омладине са дијабетесом је одсек за децу и омладину са дијабетесом који се формира у оквиру дечијег одељења здравственог центра или опште болнице. Кадровску структуру сачињавају специјалиста педијатар (или више њих) с ужом специјализацијом (или магистеријумом) из ендокринологије и одговарајући број здравствених радника са средњом стручном спремом обучених за рад са децом оболелом од дијабетеса.

Одељење за децу и омладину оболелу од дијабетеса треба да обезбеди највишу стручну, методолошку, наставну и научно-истраживачку делатност у области дијабетеса младих на територији Србије. Ова одељења се формирају у оквиру дечијих клиника медицинских факултета у Републици Србији. Кадровску структуру треба да чине педијатри-ендокринолози, наставници Медицинског факултета, обучени средњи и виши медицински радници, нутрициониста (дијететичар), психолог и социјални радник. У испитивању и лечењу деце са дијабетесом учествују и други специјалисти (табела 5.1.1). Постоји функционална и стручна повезаност одељења за децу оболелу од дијабетеса и Klinike за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког

центра Србије у погледу: а. коришћења опсежнијих лабораторијских могућности, б. оснивања заједничких амбуланти за преводјење оболелих од дијабетеса из педијатријске у интернистичку службу, ц. коришћење савремених терапијских достигнућа.

6. ДИЈАБЕТЕС КОД ОСОБА СТАРИЈЕ ЖИВОТНЕ ДОБИ

Процес старења је праћен прогресивним растом гликемије и чешћом појавом дијабетеса. После 65. године живота дијабетес је присутан у око 20% популације тако да представља значајан здравствени и социјално-медицински проблем. Старењем популације очекује се да ће проблем дијабетеса бити све већи. У старијих особа са дијабетесом већа је учесталост функционалних инвалидности и коморбидитета (хипертензија, КВБ, ЦВБ, депресивна стања, оштећења когнитивне функције, инконтиненција и др.) у поређењу са особама без дијабетеса исте животне доби што значајно компликује терапијски приступ.

Приликом постављања терапијских циљева узимају се у обзир животна доб, присутни коморбидитети који лимитирају трајање живота, когнитивна и функционална оштећења и услови и могућности за спровођење терапије. Ови циљеви су свакако мање захтевни него што је то за млађе особе, а узимају се у обзир и могући хипогликемијски инциденти који су у овој популацији опасни и не тако ретки. Такође се узимају у обзир стил живота, способност за физичку активност, болесникове жеље и навике и утицај терапије на квалитет живота. У сваком случају терапијски циљеви се постављају индивидуално.

Постоји свега неколико дуготрајних студија у старијих особа које су показале корист интензивне контроле гликемије, крвног притиска и нивоа липида. Иако је контрола хипергликемије значајна у старијих особа са дијабетесом, показало се да је већа редукација морбидитета и морталитета постигнута бољом контролом КВ фактора ризика него стриктном метаболичком контролом дијабетеса. У две велике проспективне студије је показана корист од стриктне контроле артеријског притиска, али значајно мање доказа постоји за ефекат примене стриктне контроле липида или употребу аспирина у овом животном добу.

Препоруке:

- 1. Старије особе са дијабетесом које су функционално и когнитивно очуване и имају значајан очекивани животни век треба лечити према постављеним циљевима као за млађе одрасле особе. (Ц, I)**
- 2. У старијих особа са коморбидитетима, без функционалне и/или когнитивне очуваности, са краћим очекиваним трајањем живота не треба инсистирати на стриктној гликорегулацији (индивидуализовати циљеве), али у свих избегавати симптоматску хипергликемију која води повећаном ризику од акутних компликација. (Ц, I)**
- 3. У свих старијих особа третирати КВ факторе ризика уз разматрање користи за индивидуалног пацијента. Терапија хипертензије индикована је у свих старијих особа, а терапију хиполипемизације и аспирином је неопходно прилагодити на основу процене очекиваног животног века (ако је подједнак временском оквиру у студијама примарне и секундарне превенције). (Б, II)**
- 4. Препоручује се скрининг дијабетесних компликација у ових особа, а посебно обратити пажњу на компликације које могу бити узрок функционалног оштећења. (Ц, I)**
- 5. У старијих особа са дијабетесом препарате сулфонилуреје (СУ) употребљавати опрезно због повећаног ризика за хипогликемије са годинама старости. (Ц, II)**
- 6. Почетна доза СУ треба да буде половина дозе СУ за одрасле особе млађе животне доби, а почетну дозу спорити титрирати. (Ц, II)**

7. Препоручује се употреба гликлазида, гликлазида MR (Б, II) и глимепирида (Б, IIa) у старијих особа са дијабетесом због мањег ризика од хиполикемија.
8. Предност се даје употреби фиксних мешавина инсулина коришћењем пен бризгалица због смањења могућности грешке при апликацији инсулина у особа старије животне доби. (Б, II)

7. ДИЈАБЕТЕС И ТРУДНОЋА

7.1. Гестацијски дијабетес

Скрининг и дијагноза гестацијског дијабетеса

ADA је 2012. године ревидирала препоруке за постављање дијагнозе ГД. У том смислу сада су усаглашени критеријуми ADA и IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups), интернационалне групе са представницима из различитих удружења за дијабетес и акушерство. Сматра се да ће ови нови критеријуми значајно повећати преваленцију ГД, примарно због тога што је довољна само једна гликемија из 2 h OGTT да буде већа од граничне да би се поставила дијагноза ГД, а не две вредности, како је била претходна препорука.

Препоруке:

1. Све жене без раније постављене дијагнозе дијабетеса је потребно тестирати између 24. и 28. недеље гестације. (Б, IIa)
2. Нови дијагностички критеријуми за дијагнозу ГД, заснивају се на вредностима гликемија наше, након 1 h и 2 h у току оралног теста толеранције на глукозу (OGTT) са 75 g глукозе (Табела 7.1.1). (Б, IIa)
3. Ретестирати жене са дијагнозом ГД, 6 -12 недеља након порођаја. (Ц, IIa)
4. Код жена које су имале ГД постоји оправдани ризик за развој дијабетеса у току живота, и у том смислу их треба тестирати на сваке 3 године. (Б, IIa)
5. Уколико се женама са историјом ГД открије преддијабетес, саветује се промена животног стила или метформин као превенција дијабетеса. (А, IIa)

Табела 7.1.1. Скрининг и дијагноза ГД

• Урадити 2 h OGTT са 75 g глукозе, мерење гликемије се спроводи након 1h и 2h од унете глукозе у 24-28 недељи трудноће код жена без раније постављене дијагнозе ГД.
• Тестирање се обавља наше, након 8h гладовања
• Критеријуми за постављање дијагнозе ГД (само 1 гликемија $\geq$ од наведених вредности):
o гликемија наше $\geq 5,1$ mmol/l
o гликемија након 1h ≥ 10 mmol/l
o гликемија након 2h $\geq 8,5$ mmol/l

Терапија и циљне вредности гликемије у жена са ГД

Препоруке:

1. Циљне вредности гликемије: (А, IIa)
 - наше $< 5,3$ mmol/l,
 - 1-h постпрандијално $< 7,8$ mmol/l, и/или
 - 2-h постпрандијално $< 6,7$ mmol/l.

2. Уколико наведене вредности нису остварене применом хигијенско-дијететског режима и умерене физичке активности, у периоду од две недеље, препорука је да се у терапију трудница са ГД уводи инсулин. (А, Па)

7.2. Трудноћа у условима претходно постојећег дијабетеса

Према актуелним подацима сматра се да 0,5-0,75% трудница има Т1Д. Истовремено је показано да жене оболеле од Т1Д имају већи ризик за спонтани побачај, превремени порођај, перинаталну смртност, феталну макрозимију и конгениталне малформације. Са друге стране, Т2Д је значајно учесталији у поређењу са Т1Д пре трудноће, а резултати новијих студија су истакли значајно већи перинатални морталитет у трудница са Т2Д у поређењу са Т1Д као и да у том смислу значајну улогу играју старија животна доб, гојазност, и припадност одређеним етничким мањинама. Показано је да у жена са Т1Д, анализом лоших исхода трудноће, доминирају конгениталне малформације и превремени порођаји, при чему су у Т2Д најчешће компликације у трудноћи односе на мртворођеност и конгениталне малформације.

Препоруке:

1. У периоду преконцепције, препоручени оптимални ниво за HbA1c: 6,1-7,0%. (А, Па)
2. Током трудноће, потребно је одређивати ниво HbA1c сваких 4-8 недеља, гликемију наште свакодневно и/или постпрандијалне гликемије најмање 2-3 пута дневно. (Б, Па)
3. Циљне вредности параметара метаболичке контроле током трудноће у жена оболелих од Т1Д или Т2Д су: (А, Па)
 - HbA1c: <6,0%
 - гликемија наште, пре оброка, пред спавање и у току ноћи: 3,3-5,4 mmol/l
 - максимална постпрандијална гликемија: 5,4-7,1 mmol/l

Терапија Т1Д и Т2Д у трудноћи

Препоруке:

1. Терапија избора у Т1Д и трудноћи је конвенционална интензивирана инсулинска терапија, краткоделујући инсулин хумани или аналог пред оброке и средњедугоделујући хумани инсулин пред спавање. (А, I)
2. Терапија субкутаном инсулинском инфузијом уз помоћ спољне портабилне инсулинске пумпе се саветује у компликованим случајевима када није било могуће постићи оптималну метаболичку контролу конвенционалном интензивираним терапијом при чему се користи краткоделујући инсулински аналог. (Б, Па)
3. Инсулинска терапија је терапија избора и у трудница са Т2Д. (А, Па)
4. Терапија пероралним антихипергликемичима је индикована само у селектованих болесница које одбијају или не толеришу инсулинску терапију. Метформин се може користити као додатак инсулинској терапији у преконцепцијском или гестацијском периоду у првом триместру трудноће, у болесница са ГД и претходно дијагностикованом Т2Д. Примена других пероралних антихипергликемича се за сада не препоручује у трудноћи. (Б, Пб)

8. ХИРУРШКА ИНТЕРВЕНЦИЈА И ДИЈАБЕТЕС

У пацијената са дијабетесом, спровођење хируршке интервенције у општој анестезији захтева специфичан приступ.

Пре хируршке интервенције важно је сагледати не само стање гликорегулације, ацидобазно стање и ниво електролита, него и евалуирати параметре присуства хроничних компликација, нарочито нефропатије, исхемијске болести срца, ретинопатије и аутономне неуропатије. У погледу нивоа гликемије, хируршку интервенцију треба обавезно одложити само у случају присуства изразите хипергликемије и/или кетозе.

У току хируршке интервенције примењује се по правилу интравенска инфузија брзоделујућег инсулина. Инсулинска инфузија се примењује у свих пацијената са типом 1 дијабетеса, без обзира на тип хируршке интервенције и у већине пацијената са типом 2 дијабетеса, од увођења у анестезију до поновног почетка исхране на уста после интервенције. Изузетак од примене инсулинске инфузије могу чинити само пацијенти са типом 2 дијабетеса који су у стању оптималне гликорегулације, на немедикаментној терапији или на терапији оралним агенсима а планира се мања хируршка интервенција (трајање 2h–3h). У ових пацијената се саветује претходно превођење на краткоделујуће агенсе и прекид терапије пре интервенције. У току хируршке интервенције, вредности гликемије се прате према посебном алгоритму.

После хируршке интервенције, након почетка исхране, саветује се превођење на виšekратне појединачне дозе краткоделујућег инсулина у току дана пре успостављања сталне терапије.

Препоруке:

1. У пацијената са дијабетесом, у периоду пре хируршке интервенције треба предузети мере према следећим препорукама (Б, I)

Табела 8.1. Припрема за хируршку интервенцију у пацијената са дијабетесом

Стање гликорегулације:

- Пожељне вредности: гликемија наше $< 10 \text{ mmol/l}$, постпрандијално $< 13 \text{ mmol/l}$
HbA1c $< 9\%$
- Одложити интервенцију: гликемија наше $> 17 \text{ mmol/l}$

Стање касних компликација:

- Нефропатија
- Исхемијска болест срца
- Ретинопатија
- Неуропатија (аутономна)

2. У пацијената са дијабетесом, у току хируршке интервенције треба предузети мере према следећим препорукама (Б, I)

Табела 8.2. Терапија у току хируршке интервенције у пацијената са дијабетесом

Приступ терапији у току хируршке интервенције

- Контрола гликемија сваких 30 минута уз модификацију инсулина (брзоделујући инсулин у инфузионој пумпи) према алгоритму:

Гликемија (mmol/l)	Инсулин (i.j./h)
$< 4,0$	Стоп или 0,5
4,1 - 7,0	1
7,1 - 9,0	2
9,1 - 11,0	3
11,1 - 14,0	4
14,1 - 17,0	5

17,1 – 20,0 > 20,0	6 консултација специјалисте
- Надокнада течности и електролита: 5-10% глюкоза + 0.15% KCl брзином 125 ml/h уз 0,9% NaCl варијабилном брзином ради корекције хипонатермије или 0,9% NaCl + 5% глюкоза + 0.15% KCl брзином 83-125 ml/h - Циљне вредности гликемије у току интервенције: 6-10 mmol/l (прихватљиво 4-12 mmol/l) - У пацијената са типом 2 дијабетеса у стању задовољавајуће гликорегулације на немедикаментној терапији или на терапији оралним агенсима у току мањих интервенција (2-3h), може се уместо увођења инсулинске инфузије само изоставити редовна терапија - Примена i.v. инфузије инсулина се наставља до почетка исхране per os.	

3. У пацијената са дијабетесом, после хируршке интервенције треба предузети мере према следећим препорукама (Б, I)

Табела 8.3. Терапија после хируршке интервенције у пацијената са дијабетесом

<i>Пристап терапији после хируршке интервенције:</i> - наставити инфузију инсулина и глюкозе i.v. све до почетка оралног уноса хране - прекинути i.v. инфузију инсулина непосредно пре првог оброка и започети прву дозу краткоделујућег инсулина s.c. - дати четири појединачне дневне дозе краткоделујућег инсулина или три појединачне дневне дозе краткоделујућег инсулина и једну дозу средњеделујућег инсулина s.c. у 22 h до успостављања редовне терапије.

Напомена:

Дневне потребе здраве одрасле особе су 50-100 mmol/l Na, 40-80 mmol/l K и 1,5-2,5 L H₂O.

Дневне потребе пацијента са дијабетесом су 180 g глюкозе/дан, а додатна количина K је неопходна у превенцији хипокалијемije када се истовремено дају глюкоза и инсулин.

9. ЕДУКАЦИЈА У ДИЈАБЕТЕСУ

9.1. Поступци едукације

Препоруке:

- Поступци базирани на теоријским моделима на основу знања, дали су боље резултате. (А, II)
- Едукациони програми који укључују коришћење компјутера и телефона могу се користити у мултидисциплинарном приступу. (Б, II)
- Едукација пацијената са новооткривеним дијабетесом и његове породице започиње још у болници од стране особља. (Б, II)

Редослед поступака:

- Утврдити претходно пацијентово знање, понашање, навике и тежњу да се побољша здравље.
- Омогућити примену едукационог програма кроз консултације (директне, телефонске)
- Коришћење публикација, компјутерских програма едукације и др. извора
- Активна политика дијабетолошке службе
- Предвидети самозбрињавање оних са когнитивним и психичким поремећајима

Процена резултата едукације врши се анализирањем:

- Познавања (болести, када је у питању посао, хобији, путовања)
- Демонстрирања (давање инсулина, нега стопала)
- Мотивације пацијената (мењање навика, самоконтрола)
- Резултата који објективно приказују стање гликорегулације (гликемија, липиди, промене у тежини, HbA1c).

9.2. Самоконтрола

Самоконтрола се саветује због:

- Едукације везане за ефекте дијете и физичке активности на гликемију
- Постизања адекватне контроле гликемије
- Поремећаја у здравственом стању који узрокују промене гликемије
- Подешавања инсулинске дозе (случајеви хипогликемије и хипергликемије)

Неопходна је процена знања и самотестирања пацијента:

- Резултатима HbA1c
- Поређењем са резултатима добијеним на контролним прегледима
- Провера преко вођења дневника

Локализација нивоа здравствене заштите:

- На примарном нивоу спроводи се едукација о самоконтроли гликемије, гликозурије, ацетонурије, микроалбуминурије (тест траке)
- На секундарном нивоу спроводи се едукација (посебни терапијски поступци, петодневни течај)
- На терцијарном нивоу обавља се стручни надзор над установама примарне и секундарне здравствене заштите.

9.3. Квалитет живота и депресија

Депресија

Препоруке:

1. У спровођењу едукације мора се рачунати на присуство депресије код пацијената са дијабетесом за коју се препоручује терапија селективним инхибиторима серотонина. (А, II)
2. У едукацији потребно је узети у обзир да стресни догађаји могу имати негативан утицај на метаболичку контролу. (Б, II)

Квалитет живота

Препорука:

1. Пацијенти морају бити обучени да избегну тешку хипогликемију с обзиром на то да она утиче на квалитет живота. (А, II)

9.4. Прекид пушења

Препоруке:

1. Едукатори пре свега треба да саветују пацијенте са дијабетесом да прекину са пушењем (А, I)
2. Терапија замене цигарета никотинским фластерима је најчешће коришћена у оних са више од 15 цигарета дневно. (Б, II)
3. Код свих пацијената обезбедити континуитет праћења ефеката едукације у вези са прекидом пушења. (Б, II)

9.5. Вежбање и физичка активност

Препоруке:

1. Свим особама са дијабетесом треба саветовати умерену физичку активност (пр. шетње) као трајну навику. (А, II)
2. Препорука је физичку активност прилагодити индивидуално. (А, II)

9.6 Начин исхране

Препоруке:

1. ADA не препоручује никакав план посебних процената нутритивних елемената већ дијететичар планира индивидуалан начин исхране. (Б, II)
2. У свих гојазних особа треба обезбедити примену едукативног програма за корекцију гојазности немедикаментним и медикаментним третманом у циљу редукције ризика за дијабетес. (А, II)

Локализација нивоа здравствене заштите:

- На примарном нивоу спроводи се индивидуална едукација
- На секундарном и терцијарном нивоу едукују се различити профили стручњака као што су дијететичари
- На терцијарном нивоу израђују се доктринарни ставови о примени дијете

9.7. Алкохол

Сви дијабетичари морају бити свесни повећаног калоријског уноса у току конзумирања алкохола и утицаја уношења алкохола на појаву хипогликемије.

Литература коришћена у изради Водича

(комплетна литература дата је у широј верзији Водича на интернет страници)

1. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 5th Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2011. Available: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji 2011. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2012 Available: <http://www.batut.org.rs/index.php?content=187>
3. European Health for All Database (HFA-DB), DatabasesWHO Regional Office for Europe - MDB, WHO, 2012
4. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012; 35 (Suppl 1): S64–S71
6. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327–1334
7. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al.; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676–682
8. Holman RR, Paul SK, BethelMA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577–1589
9. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 2009;32: 187–192
10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32:193–203
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the ADA and the EASD. Diabetes Care. 2012;35(6):1364-79
12. Ceriello A, Barakat M, Bahendeka S, Colagiuri S, Gerich J, Hanefeld M, Ji L, Lalic N, Leiter L, Monnier L, Owens D, Tajima N, Tuomilehto J. Guideline for Management of PostMeal Glucose in Diabetes, International Diabetes Federation, 2011
13. National Institute for Health and Clinical Excellence: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for the treatment of diabetes mellitus. (Review of technology appraisal guidance 57). NICE technology; appraisal guidance 151, London, 2008
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Position statement. Diabetes Care 2012; 35 (suppl 1): S11-S63
15. Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. ADA Consensus statement. Diabetes Care 2009; 32 (7): 1335-1343.
16. The Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for diabetic retinopathy. London: The Royal College of Ophthalmologists; 2005.
17. National Kidney Foundation Clinical Practice Guidelines and Recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007; 49, 2 (suppl 2): S1-S180.
18. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al. Estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetic Subjects. Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study equation? Diabetes Care 2005; 28:838–843.
19. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. Eur Heart J. 2007 Jan;28(1):88-136.

20. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575–1585
21. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840
22. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278
23. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239
24. Catapano A, Reiner Z, Backer G, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011; 217:3–46
25. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362: 1563–1574
26. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al.; American Diabetes Association; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2010;33:1395–1402
27. NICE clinical guideline 130. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes, october 2011, available from: www.nice.org.uk/cg130
28. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al.; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956–962
29. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al.; Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:69–78
30. Green S. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults; 2004. www.nice.org.uk/pdf/CG015NICE.guideline.pdf.
31. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, et al. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 195-203.
32. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. ESPE/ LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89: 188-194.
33. Clarke W, Jones T, Rewers A, et al. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10 Suppl 12:134-45.
34. ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. International Diabetes Federation, 2010.
35. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA, California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003;51: S265–S280.
36. Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, De Cata AP, Fedele D. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 2011;28:1074–1077
37. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011;118:751–753
38. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4338-44.
39. Dhataria K et al. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: improving standards, NHS, UK, April 2011
40. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (1):CD005268

