

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

**NACIONALNI VODIČ
DOBRE KLINIČKE PRAKSE
ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE
DIABETES MELLITUSA**

**Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje,
novembar 2012**

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitusa

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije

Urednik: Prof. dr Goran Milašinović, predsednik Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Tehnička priprema: Agencija Format Beograd

Radna grupa za izradu vodiča

Rukovodilac:

Prof dr Nebojša M. Lalić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije, Beograd

Sekretar:

Prof dr Miroslava Zamaklar
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije, Beograd

Članovi radne grupe:

Prof dr Georgina Pudar
Klinika za endokrinologiju, Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Beograd

Prof dr Radivoj Kocić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Niš

Prof dr Slobodan Antić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Niš

Prof dr Milica Pešić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Niš

Prof dr Edita Stokić
Klinika za endokrinologiju, Klinički centar Novi Sad

Prof dr Dragan Tešić
Klinika za endokrinologiju, Klinički centar Novi Sad

Prof dr Dragan Zdravković
Institut za zaštitu majke i deteta, Beograd

Prof dr Silvija Sajić
Univerzitetske dečje klinike Beograd

Prof dr Nada Kostić
Kliničko bolnički centar "Dr Dragiša Mišović", Beograd

Prof dr Aleksandar Đukić
Odeljenje za endokrinologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički centar Kragujevac

Doc dr Aleksandra Jotić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije, Beograd

Doc dr Katarina Lalić
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije, Beograd

Prim dr Dragan Miljuš
Institut za javno zdravlje Srbije Dr Milan Jovanović Batutut, Beograd

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

Prim dr Branka Đurić-Pejović
Dom zdravlja Savski venac, Beograd

Recenzenti:

Prof.dr Sandra Šipetić-Grujičić
Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Beograd

Prof.dr Vesna Bjegović-Mikanović
Institut za socijalnu medicinu ,Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, član Republičke stručne Komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Prof dr Svetozar Damjanović
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije

Sadržaj:

i Diabetes mellitus – epidemiološka situacija

1. DIJAGNOZA I KLASIFIKACIJA DIJABETESA

- 1.1. Dijagnoza*
- 1.2. Skrining dijabetesa*
- 1.3. Klasifikacija dijabetesa*

2. TERAPIJA DIJABETESA

- 2.1. Ciljne vrednosti parametara glikoregulacije*
- 2.2. Terapijski postupci*
 - 2.2.1. Nemedikamentna terapija*
 - 2.2.2. Medikamentna terapija*
 - 2.2.2.1. Medikamentna terapija u tipu 2 dijabetesa*
- 2.3. Pristup pacijentu*
 - 2.3.1. Samokontrola glikoregulacije*
 - 2.3.2. Prilagođavanja načina života*
 - 2.3.3. Principi organizacije dijabetološke zaštite u vezi praćenja efekata terapije u dijabetesu*

3. AKUTNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA - DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA

- 3.1. Dijabetesna ketoacidoza (DKA)*
 - 3.1.1. Dijabetesna ketoacidoza kod dece i mladih osoba*
- 3.2. Laktatna acidoza*
- 3.3. Dijabetesno neketogeno hiperosmolalno stanje*
- 3.4. Hipoglikemija u dijabetesu*
 - 3.4.1. Hipoglikemija kod dece i mladih osoba*

4. HRONIČNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA - SPECIFIČNOSTI DIJAGNOSTIKE I TERAPIJE

- 4.1. Dijabetesna oboljenja oka*
 - 4.1.1. Dijabetesna retinopatija*
 - 4.1.2. Laserfotokoagulacija*
 - 4.1.3. Vitrektomija*
 - 4.1.4. Ekstrakcija katarakte kod pacijenata sa dijabetesom*
- 4.2. Dijabetesna oboljenja bubrega i urinarnog trakta*
 - 4.2.1. Dijabetesna nefropatija*
 - 4.2.2. Druga oboljenja*

- 4.3. *Kardiovaskularna oboljenja u dijabetesu*
 - 4.3.1. *Kardiovaskularni rizik u dijabetesu: detekcija i prevencija*
 - 4.3.1.1. *Hipertenzija*
 - 4.3.1.2. *Dislipidemija*
 - 4.3.1.3. *Pušenje*
 - 4.3.1.4. *Antitrombocitna terapija*
 - 4.3.2. *Ishemijska bolest srca (IBS)*
 - 4.3.3. *Cerebrovaskularna bolest*
 - 4.3.4. *Periferna vaskularna bolest (PVB)*
 - 4.3.5. *Dijabetesno stopalo*
- 4.4. *Dijabetesne neuropatije*
 - 4.4.1. *Polineuropatija*
 - 4.4.2. *Autonomna neuropatija*
- 4.5. *Druga hronična oboljenja povezana sa dijabetesom*
 - 4.5.1. *Infekcije*
 - 4.5.2. *Kožna oboljenja*
 - 4.5.3. *Koštano-mišićna oboljenja*

5. DIJABETES MELITUS KOD DECE I MLADIH OSOBA

- 5.1. *Epidemiološki podaci*
- 5.2. *Dijagnoza i početak lečenja*
- 5.3. *Trajno lečenje i praćenje bolesnika*
- 5.4. *Rano otkrivanje i praćenje razvoja mikrovaskularnih komplikacija*
- 5.5. *Organizacija zdravstvene zaštite dece i omladine obolele od šećerne bolesti*

6. DIJABETES U STARIJIH OSOBA

7. DIJABETES I TRUDNOĆA

- 7.1. *Gestacijski dijabetes*
- 7.2. *Trudnoća u uslovima prethodno postojećeg dijabetesa*

8. HIRURŠKA INTERVENCIJA I DIJABETES

9. EDUKACIJA U DIJABETESU

- 9.1. *Postupci edukacije*
- 9.2. *Samokontrola*
- 9.3. *Kvalitet života i depresija*
- 9.4. *Prekid pušenja*
- 9.5. *Vežbanje i fizička aktivnost*
- 9.6. *Način ishrane*
- 9.7. *Alkohol*

Definicije nivoa dokaza i klasa preporuka

Klasifikacija preporuka

Definicije klasa preporuka i nivoa dokaza koji su korišćeni u daljem tekstu:

Nivoi dokaza:

- A.** Dokazi iz meta analiza multicentričnih kontrolisanih studija ili randomizovanih kliničkih studija
- B.** Dokazi iz najmanje jedne dobro dizajnirane randomizovane studije ili velikih nerandoizovanih studija
- C.** Konsenzus eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

Stepeni preporuka

- I** Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određeni tretman ili procedura delotvoran, koristan i efektan
- II** Postoje protivrečni dokazi i/ili različiti stavovi oko koristi/efikasnosti određenog tretmana ili procedure
 - IIa** Najveći broj dokaza govori u prilog koristi/efikasnosti
 - IIb** Korist/efikasnost je mnogo manje zasnovana na dokazima/stavovima
- III** Postoje dokazi ili opšta saglasnost da određeni tretman ili procedura nije koristan/efikasan, i u nekim slučajevima može biti štetan

i Diabetes mellitus – epidemiološka situacija

Globalna epidemija dijabetesa je jedan od najvećih javno-zdravstvenih izazova 21. veka. Zbog uzroka povezanih sa dijabetesom u svetu svakih deset sekundi dve osobe obole i jedna umre od dijabetesa.

U svetu je 2011, godine sa dijabetesom živelo 366 miliona ljudi i umrlo je 4,6 miliona osoba. Ukoliko se ništa ne preduzme, prognoze ukazuju da će se broj obolelih za 20 godina povećati na 552 miliona ljudi. Najviše (80%) ljudi sa dijabetesom živi u zemljama u razvoju, gde se i očekuje najveći porast broja obolelih. U Srbiji oko 630.000 osoba ili 8,6% stanovništva ima dijabetes. Procene ukazuju i da će se broj osoba koje će živeti sa ovom dijagnozom u našoj zemlji do 2030. godine povećati do 730.000, odnosno, 10,2% populacije.

Više od 90% obolelih ima tip 2 dijabetesa. Najveći broj osoba sa tipom 2 dijabetesa je uzrasta između 40 i 59 godina starosti, mada se u poslednje vreme sve češće viđa i kod mladih ljudi. Rizik obolevanja je približno isti kod oba pola. Polovina svih slučajeva koja živi sa dijabetesom nije dijagnostikovana. Simptomi tipa 2 dijabetesa su blagi, bolest često protiče neopaženo i otkriva kada su već prisutne komplikacije. Prema podacima Registra za dijabetes u Srbiji, godišnje se, u proseku, evidentira približno 17.000 novih slučajeva tip 2 dijabetesa, a u trenutku postavljanja dijagnoze, trećina novoobolelih već ima jednu ili više kasnih komplikacija - ishemijsku bolest srca, moždani udar, dijabetesno stopalo, retinopatiju, neuropatiju ili nefropatiju.

Tek svaki deseti oboleli razvije tip 1 dijabetes, koji se najčešće dijagnostikuje u pubertetu, nešto češće kod dečaka. Svake godine u svetu se registruje približno 78.000 novoobolelih od tip 1 dijabetesa. U poslednjoj deceniji uočen je prosečan godišnji porast incidencije tip 1 dijabetesa od 3%. Sa istim porastom obolevanja, u Srbiji se u proseku godišnje dijagnostikuje 160 novih slučajeva tip 1 dijabetesa, što odgovara prosečnoj stopi incidencije od 13,5 na 100.000 stanovnika. Procenjuje se da u našoj zemlji sa dijagnozom ovog tipa dijabetesa živi približno 1400 obolele dece mlađe od 15 godina. U poređenju sa drugim evropskim zemljama, deca u Srbiji imaju srednje visok rizik obolevanja od tipa 1 dijabetesa.

U definisanim uzrocima smrti, dijabetes je četvrti vodeći uzrok umiranja u Srbiji i Evropi, od čijih posledica godišnje približno umre 3000, odnosno 155.000 ljudi. Međutim, ovome treba dodati i izvestan deo smrtnosti od srčanog i moždanog udara i hronične bubrežne insuficijencije, kojima, svakako, doprinosi dijabetes. Sa standardizovanom stopom mortaliteta od 27,3 na 100.000 stanovnika, Srbija se u 2011. godini nalazila u grupi zemalja Evrope sa visokim stopama umiranja od dijabetesa.

2. DIJAGNOZA I KLASIFIKACIJA DIJABETESA

1.1. Dijagnoza

Prema poslednjim važećim preporukama SZO i IDF za 2006 god, određivanje glikemije iz venskog uzorka plazme i dalje ostaje osnova testiranja glukozne tolerancije i treba da bude standardni metod za određivanje i saopštavanje nalaza.

Preporuke:

1. Prema preporukama SZO, OGTT je potrebno primeniti kod osoba sa glikemijom našte između 6.1–6.9 mmol/l radi određivanja stanja glukozne tolerancije. (A, I)

Tabela 1.1.1. Dijagnostički kriterijumi SZO za dijabetes i stanja hiperglikemije

Dijabetes	
Glikemija našte ili plazma glukoza u 120 min OGTT-a *	≥7.0mmol/l ≥11.1mmol/l
Intolerancija na glukozu (IGT; impaired glucose tolerance)	
Glikemija našte i plazma glukoza u 120 min OGTT-a *	<7.0mmol/l ≥7.8 i <11.1mmol/l
Oštećena glikemija našte (IFG; impaired fasting glucose)	
Glikemija našte u plazmi i (ako je određeno) plazma glukoza u 120 min OGTT-a *	6.1 do 6.9mmol/l <7.8mmol/l

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

Međunarodni ekspertski komitet, Američke asocijacije za dijabetes (ADA), Evropske asocijacije za studije u dijabetesu (EASD) i Međunarodne dijabetesne federacije (IDF), koji je osnovan 2008.g. u cilju određivanja novih sredstava za dijagnozu dijabetesa, izdao je konsenzus preporuka i uvrstio HbA1c kao kriterijum i za postavljanje dijagnoze dijabetesa. Glikozilirani hemoglobin (HbA1c) odražava prosečnu vrednost glikemije u plazmi tokom prethodna 2–3 meseca u jednom merenju, koje može biti sprovedeno bilo kada u toku dana i ne zahteva posebne pripreme uključujući i stanje gladovanja. Naime, ranije je pokazana značajna povezanost između nivoa HbA1c i prevalencije retinopatije, koja odgovara povezanosti glikemije našte ili 2h vrednosti glikemije nakon OGTT i prevalenci retinopatije u većini populacija. Ovi nalazi sugerišu da pouzdana mera hronične hiperglikemije, kao što je HbA1c, koja obuhvata stepen izloženosti hiperglikemiji tokom vremena, a koja je povezana

sa rizikom za pojavu komplikacija (retinopatija), kao bolji biohemijski marker dijabetesa može predstavljati i bolje dijagnostičko sredstvo.

2. Prema ovim preporukama, predložena je vrednost HbA1c od 6,5% kao dovoljno senzitivna i specifična da identifikuje osobe sa značajno povišenim rizikom za pojavu retinopatije, da može predstaviti graničnu vrednost za postavljanje dijagnoze dijabetesa (A, I).
3. Dijagnozu dijabetesa treba postaviti kada je HbA1c \geq 6.5% i potvrditi je ponavljanjem nalaza HbA1c. Ako nije moguće uraditi određivanje HbA1c, potrebno je koristiti ranije preporučene dijagnostičke testove (npr. glikemiju našte, glikemiju u 120 min OGTT-a). ADA je usvojila ovu preporuku i od 2010. godine uvrstila je u standardne dijagnostičke kriterijume (Tabela 1.1.2.) (A, IIa).

Tabela 1.1.2. Dijagnostički kriterijumi za dijabetes prema ADA

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

1.2. Skrining dijabetesa

Preporuke:

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

U skladu sa ranijom korekcijom na niže vrednosti glikemije našte, ADA je predložila i oštrije kriterijume za detekciju osoba sa povećanim kardiovaskularnim rizikom. (Tabela 1.2.1.)

Tabela 1.2.1. Visok rizik za dijabetes

Glikemija našte od 5.6 mmol/l do 6.9 mmol/l [IFG]

Glikemija u toku OGTT-a sa 75 g glukoze u 120. minutu od 7.8 mmol/l do 11.0 mmol/l [IGT]

HbA1c 5.7–6.4%

2. U svojim najnovijim preporukama ADA predlaže skrining za ranu detekciju tipa 2 dijabetesa i kod asimptomatskih individua prekomerne telesne težine ($ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$) nakon 45 godine života, a ukoliko imaju faktore rizika za razvoj dijabetesa date u Tabeli 1.2.2. i ranije.
3. Za testiranje se može koristiti bilo koji od standardnih dijagnostičkih kriterijuma (glikemija našte, HbA1c ili 2hOGTT sa 75g glukoze). (B, IIa)
4. Osobe sa povišenim rizikom za razvoj dijabetesa treba identifikovati i ako je moguće, započeti terapiju drugih faktora rizika za KVB. (B, IIa) .

Tabela 1.2.2. Procena rizika za razvoj tipa 2 dijabetesa

1. Testirati sve osobe sa $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ i nekim od sledećih faktora rizika (jedan ili više):
 - A) Fizička neaktivost
 - B) Žene kod kojih je tokom trudnoće registrovan GD ili one kod kojih se dobija podatak o makrozomiji na porođaju (TT novorođenčadi $> 4000\text{g}$)
 - C) Hipertenzija (krvni pritisak $\geq 140/90$)
 - D) Dislipoproteinemija (HDL-h $< 0,90 \text{ mmol/l}$ i/ili Tg $\geq 2,82\text{mmol/l}$)
 - E) Žene sa dijagnozom PCOS
 - F) Osobe sa prethodno registrovanim poremećajem glukoze tolerancije (IFG, IGT) i izmerenom vrednošću HbA1c $\geq 5,7\%$
 - G) Stanja povezana sa insulinskom rezistencijom (akantozis nigrikans, gojaznost)
 - H) Osobe sa KVB
2. Za one koji nemaju navedene faktore rizika preporučuje se testiranje nakon 45-te godine.
3. Ako su rezultati testa uredni, savetuje se retestiranje nakon tri godine. Takođe, preporučuje se češće testiranje pacijenata sa predijabetesom (jednom godišnje) i onih koji imaju više pridruženih faktora rizika .

1.3. Klasifikacija dijabetesa

Danas je aktuelna etiloška klasifikacija dijabetesa, kojom su razdvojeni tipovi dijabetesa prema patogenetskim mehanizmima nastanka dijabetesa u 4 osnovne kategorije:

- (1) tip 1 dijabetesa;
- (2) tip 2 dijabetesa;
- (3) drugi specifični oblici dijabetesa i
- (4) gestacijski dijabetes

Tabela 1.3.1. Etiološka klasifikacija dijabetesa

- I. Tip 1 dijabetesa (destrukcija beta ćelija koja vodi potpunom nedostatku insulinske sekrecije)
 - A. Posredovan imunološkim procesom
 - B. Idiopatski
- II. Tip 2 dijabetesa (može se rangirati od dominantne insulinske rezistencije do dominantnog deficita sekrecije insulina koji je udružen sa insulinskom rezistencijom)
- III. Drugi specifični tipovi dijabetesa
 - A. Genetski defeciti funkcije β ćelija usled mutacija na genu za:
 1. Hromozom 12, hepatocitni nuklearni transkripcioni faktor 1 (HNF1 α ; MODY3)
 2. Hromozom 7, glukokinazu (MODY 2)
 3. Hromozom 20, HNF 4 α (MODY 3)
 4. Hromozom 13, insulin promotor faktor-1 (IPF-1; MODY 4)
 5. Hromozom 17, HNF 1 β (MODY 5)
 6. Hromozom 2, Neuro D1 (MODY 6)

7. Mitohondrijalnu DNA
- B. Genetski uslovljeni defekt u dejstvu insulin:
1. Tip A insulinska rezistencija
 2. Leprechaunism
 3. Rabson Mendenhall sindrom
 4. Lipoatrofični dijabetes
 5. Ostali
- C. Dijabetes melitus usled bolesti egzokrinog pankreasa:
1. Pankreatitis
 2. Trauma/pankreatektomija
 3. Neoplazije
 4. Cistična fibroza
 5. Hemohromatoza
 6. Fibrokalkulozna pankreatopatija
 7. Ostali
- D. Dijabetes melitus u okviru endokrinih bolesti:
1. Akromegalija
 2. Kušingov sindrom
 3. Glukagonom
 4. Feohromocitom
 5. Hipertireoza
 6. Somatostatinom
 7. Aldosteronom
 8. Ostali
- E. Dijabetes melitus indukovano lekovima ili hemikalijama:
1. Vakar
 2. Pentamidin
 3. Nikotinska kiselina
 4. Glukokortikosteroidi
 5. Tireoidni hormone
 6. Diazoksid
 7. β adrenergički agonisti
 8. Tiazidi
 9. Dilantin
 10. γ Interferon
 11. Ostali
- F. Dijabetes melitus indukovano infekcijama:
1. Kongenitalna rubella
 2. Infekcije prouzrokovane citomegalovirusom
 3. Ostali
- G. Retki oblici imunološki posredovanog dijabetes melitusa:
1. " Stiff man sindrom "
 2. Antitela na insulinski receptor
 3. Ostali
- H. Druge nasledne bolesti u kojih se može javiti dijabetes mellitus:
1. Downov sindrom
 2. Klinefelterov sindrom
 3. Turnerov sindrom
 4. Wolframov sindrom
 5. Friedreichova ataksija
 6. Huntingova horea
 7. Laurence-Moon-Biedlov sindrom
 8. Miotična distrofija
 9. Porfirija
 10. Prader Wiljjev sindrom
 11. Ostali

IV. Gestacijski dijabetes (GD)

2. TERAPIJA DIJABETESA

Terapija dijabetesa, u svakog pacijenta, obuhvata 3 osnovna pravca : (a) terapiju poremećaja glikoregulacije; (b) terapiju poremećaja metabolizma lipoproteina (c) terapiju povišenog arterijskog pritiska.

Pristup terapiji poremećaja metabolizma lipoproteina i povišenog arterijskog pritiska izložen je u poglavljima 4.3.1.1. i 4.3.1.2.

Terapija poremećaja glikoregulacije

2.1. Ciljne vrednosti parametara glikoregulacije

Preporuka

1. U terapiji svakog pacijenta sa dijabetesom neophodno je definisati individualne ciljne vrednosti glikemije i HbA1c u skladu sa sledećim kriterijumima (A,I)

Tabela 2.1.1. Ciljne vrednosti glikemije i HbA1c

Parametar	Vrednost
HbA1c (%)	<7.0
Samokontrola glikemija (mmol/l)	
preprandijalno	<7.0
postprandijalno	<9.0

Napomena:

- U tipu 2 dijabetesa poželjna je striktnija kontrola glikemije sa ciljnim vrednostima HbA1C <6,5% za sledeće selektirane grupe pacijenata:
 - sa kraćim trajanjem bolesti,
 - bez kardiovaskularnih oboljenja,
 - kod kojih je moguće dostići cilj bez rizika od hipoglikemija.
- Manje striktni ciljevi u postizanju ciljeva glikemija i HbA1c između 7,5 i 8,0% primenjivi su za pacijente:
 - koji ne prepoznaju hipoglikemije,
 - imaju limitiran životni vek
 - druga oboljenja uz koja je praktično nemoguće ostvariti striktnu kontrolu glikemija čak i na kombinovanoj terapiji (više antihyperglikemijskih agenasa, uključujući insulin).

- U tipu 1 dijabetesa, može se tolerisati postprandijalna glikemija <10 mmol/l, ukoliko se ne može postići postprandijalna glikemija prema navedenim kriterijumima bez hipoglikemijskih epizoda

2. 2. Terapijski postupci

2.2.1. Nemedikamentna terapija

Terapija ishranom

Preporuke:

2. U terapiji ishranom u dijabetesu neophodno je primeniti sledeće osnovne postavke o određivanju ukupnog unosa energije, odnosa energetskih materija i rasporeda obroka (A, IIa)

Tabela 2.2.1.1. Ishrana u dijabetesu: osnovne postavke

Ukupni kalorijski unos (za održavanje postojećeg ITM) Osnovni Povećati: - sedanterni način života - umerena fizička aktivnost - intenzivna fizička aktivnost Smanjiti: - redukcija telesne mase	25 kcal/kg tt + 10% + 20% + 40% - 10 - 30%
Ugljeni hidrati Procenat od dnevnog unosa (%) Fruktoza (g/dan) Dijetetska vlakna (g/dan)	50 - 55 < 25 > 30
Masti Procenat od dnevnog unosa (%) Zasićene masne kiseline (%) Mononezasićene masne kiseline (%) Polinezasićene masne kiseline (%) Holesterol (mg/dan)	30 - 35 (<30 u T2D) < 10 10 - 15 (kao dopuna kalorijskog unosa u T2D) < 10 < 300
Proteini (%)	10 - 15
Unos soli (g/dan) Normotenzivni Hipertenzivni	< 6 < 3
Broj obroka (N/dan)	5 - 6 (modifikovati prema tipu terapije)

3. U terapiji ishranom u dijabetesu, treba sprovesti stalni nadzor i analizirati moguće uzroke odstupanja od primene navedenih postavki (A, IIa)

Tabela 2.2.1.2. Evaluacija efekata terapije ishranom u dijabetesu

U redovnoj kontroli terapije analizirati:

- da li je adekvatna ishrana sastavni deo načina života ?
- da li dnevni raspored unosa kalorija odgovara vrsti insulinske terapije, načinu života i lokalnim navikama u ishrani ?
- da li je unos kalorija odgovarajući za željenu telesnu težinu ?

- da li se obroci i užine uzimaju u odgovarajuće vreme?
- da li je unos alkohola značajan i da li to doprinosi pojavi hipoglikemija ?
- da li postoji potreba za posebnim oblicima dijete (poseban način života, pojava komplikacija)

Terapija fizičkom aktivnošću

Preporuke:

4. Pre uvođenja terapije fizičkom aktivnošću u dijabetesu treba sagledati fizičku spremnost i navike pacijenta (B, IIa)

Tabela 2.2.1.3. Procena fizičke spremnosti i navika pacijenata pre terapije fizičkom aktivnošću u dijabetesu

Pre uvođenja terapije analizirati:

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

5. U terapiji fizičkom aktivnošću u dijabetesu neophodno je primeniti sledeće programe uvođenja i sprovođenja ovog tretmana (B, IIa)

Tabela 2.2.1.4. Programi uvođenja i sprovođenja terapije fizičkom aktivnošću u dijabetesu: osnovne postavke

Uvođenje terapije (početno opterećenje)	Sprovođenje terapije (maksimalno opterećenje)
<ul style="list-style-type: none"> • program 1. opterećenje: <ul style="list-style-type: none"> - 50-55% maksimalnog aerobnog kapaciteta (VO₂max) ili - 70% maksimalne frekvence srčanog rada prilagodjene godinama (220 - godine starosti) 2. trajanje: 20 do 30 minuta 3. učestalost: 3 puta nedeljno (sa pauzama) 4. prilagodjavanje: 5-10 minuta na početku i na kraju (10-15 min u T2D) 5. vrsta aktivnosti: hodanje, trčanje, plivanje, vožnja bicikla 	<ul style="list-style-type: none"> • program 1. opterećenje: <ul style="list-style-type: none"> - 60-80% maksimalnog aerobnog kapaciteta (VO₂max) ili - 85% maksimalne frekvencije srčanog rada prilagodjene godinama (220 - godine starosti) 2. trajanje: 30 do 60 minuta 3. učestalost: 3 - 5 puta nedeljno (3-4 u T2D) 4. prilagodjavanje: 5-10 minuta na početku i na kraju (10-15 min u T2D) 5. vrsta aktivnosti: hodanje, trčanje, plivanje, vožnja bicikla

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

6. U terapiji fizičkom aktivnošću u dijabetesu, treba sprovoditi stalni nadzor i analizirati moguće uzroke odstupanja od primene navedenih preporuka (B, IIa)

Tabela 2.2.1.5. Evaluacija efekata terapije fizičkom aktivnošću u dijabetesu

U toku primene terapije sprovesti evaluaciju:

- zapisivati nivo sprovedene fizičke aktivnosti
- sprovoditi adekvatnu samokontrolu glikemije
- registrovati pojave akutnih i odloženih hipoglikemija

- registrovati pojave porasta glikemije i ketoze
U toku primene terapije sprovesti mere:
- prilagođevanja intenziteta fizičkog napora
- prilagođavanja doze insulina (veličina i raspored)
- primena dodatnog ugljenohidratnog obroka

2.2.2. Medikamentna terapija

Medikamentna terapija u tipu 1 dijabetesa se sastoji isključivo od terapije insulinom koja se može primenjivati u 2 vida: (a) intenzivirana konvencionalna terapija (IKIT) (3 i više, po pravilu 4 dnevne doze), (b) kontinuirana supkutana insulinska infuzija (KSII) uz pomoć spoljne portabilne insulinske pumpe.

Transplantacija endokrino pankreasa, kao transplantacija celog ili segmenta pankreasa ili ostrvaca endokrino pankreasa se uvodi, pod definisanim uslovima, u kliničku praksu terapije tipa 1 dijabetesa.

Terapija insulinom

Preporuke:

7. Pri uvođenju ili promeni terapije insulinom u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa treba izabrati odgovarajući vid insulinske terapije prema sledećim preporukama (A, I)

Tabela 2.2.2.1. Terapija insulinom u tipu 1 dijabetesa: izbor vida terapije

Izbor vida terapije insulinom

- intenzivirana konvencionalna insulinska terapija (IKIT, 3 ili više, po pravilu 4 doze insulina/dan) pomoću pen brizgalica je osnovni vid terapije koji se po pravilu uvodi u svakog pacijenata sa tipom 1 dijabetesa
- terapiju kontinuiranom supkutanom insulinskom infuzijom (KSII) pomoću spoljne portabilne pumpe treba primeniti u slučaju neuspeha IKIT u sledećim uslovima:
 - nezadovoljavajuća kontrola glikemije na IKIT u periodu dužem od 6 meseci uprkos pokušaja podešavanja terapijskog režima, a naročito uz dodatno prisustvo rekurentnih hipoglikemija, neprepoznavanja hipoglikemija, izrazite nestabilnosti kontrole glikemije ili rekurentnih ketoacidoza;
 - nezadovoljavajuća kontrola glikemije na IKIT u planiranom prekonceptijskom periodu i trudnoći
 - nezadovoljavajuća kontrola glikemije na IKIT u periodu dužem od 6 meseci uprkos pokušaja podešavanja terapijskog režima uz dodatno prisustvo incipijentne nefropatije
 - obezbeđenost preduslova za dugotrajnu bezbednu primenu ovog vida insulinske terapije

8. Pri uvođenju ili promeni terapije insulinom u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa treba izabrati odgovarajuće preparate insulina i brizgalice za njihovu primenu prema sledećim preporukama (A, IIa)

Tabela 2.2.2.2. Terapija insulinom u tipu 1 dijabetesa: izbor preparata insulina i brizgalica

Izbor preparata insulina

- u savremenoj terapiji insulinom treba koristiti samo preparate humanih insulina i insulinskih analoga
- insulinska terapija se započinje, po pravilu, primenom preparata humanih insulina;
- preparati insulinskih analoga imaju prednost u odnosu na preparate humanih insulina u uslovima postojanja rekurentnih, posebno noćnih hipoglikemija i/ili postprandijalnih hiperglikemija;
- pen brizgalice, za višekratnim ili jednokratnim punjenjem insulina, treba koristiti redovnoj primeni svih vidova insulinske terapije zbog povoljnih efekata na preciznost i stabilnost doziranja

9. Pre započinjanja terapije insulinom u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa treba dosledno i detaljno sprovesti posebne mere edukacije u vezi primene ove terapije (A,I)

Tabela 2.2.2.3. Edukacija pacijenata sa tipom 1 dijabetesa pre započinjanja insulinske terapije

Neophodno je da pacijent ovlada i usvoji

- adekvatno korišćenje pribora za davanje insulina
- tačnu samokontrolu glikemija u odgovarajuće vreme
- prevenciju, prepoznavanje i lečenje hipoglikemija
- razumevanje apsorpcionih karakteristika preparata insulina koje koristi, promene potreba za insulinom sa pomenom veličine obroka i stepena fizičke aktivnosti i sposobnost samostalne promene doze insulina
- potrebu za stalnim i slobodnim kontaktom sa timom za dijabetes radi saveta

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

Tabela 2.2.2.4. Terapija insulinom u tipu 1 dijabetesa: određivanje i korigovanje doza

Pre određivanja doza ispitati:

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

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

ukupna dnevna doza je 0.3-0.7 jed/dan (najčešće 0.5j/dan)

srednjedelujući insulini zadovoljavaju noćnu potrebu koja iznosi oko 50% ukupne dnevne doze

kratkodelujući insulini sprečavaju porast glikemije posle obroka

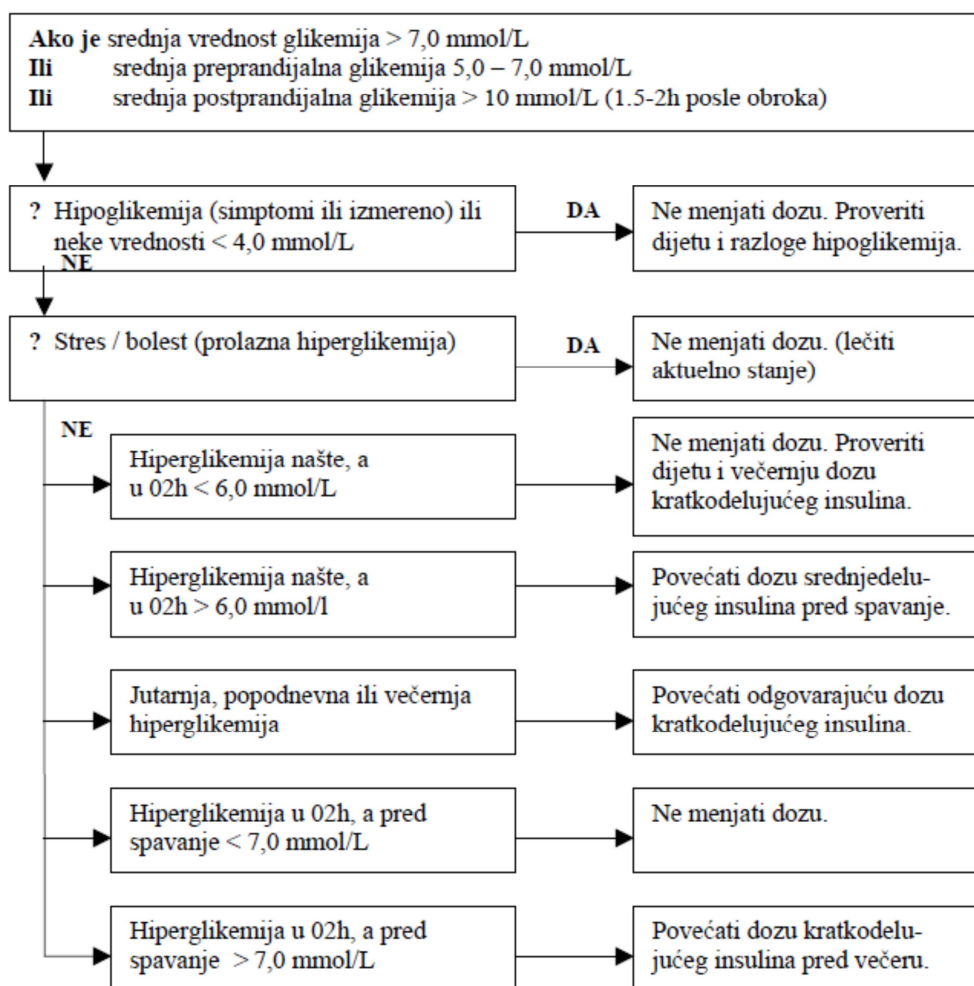
velika jutarnja potreba za insulinom zbog nedostatka insulina na kraju noći
u mladih osoba potreba za insulinom je velika i promenljiva

U praćenju efekata terapije treba evaluirati:

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

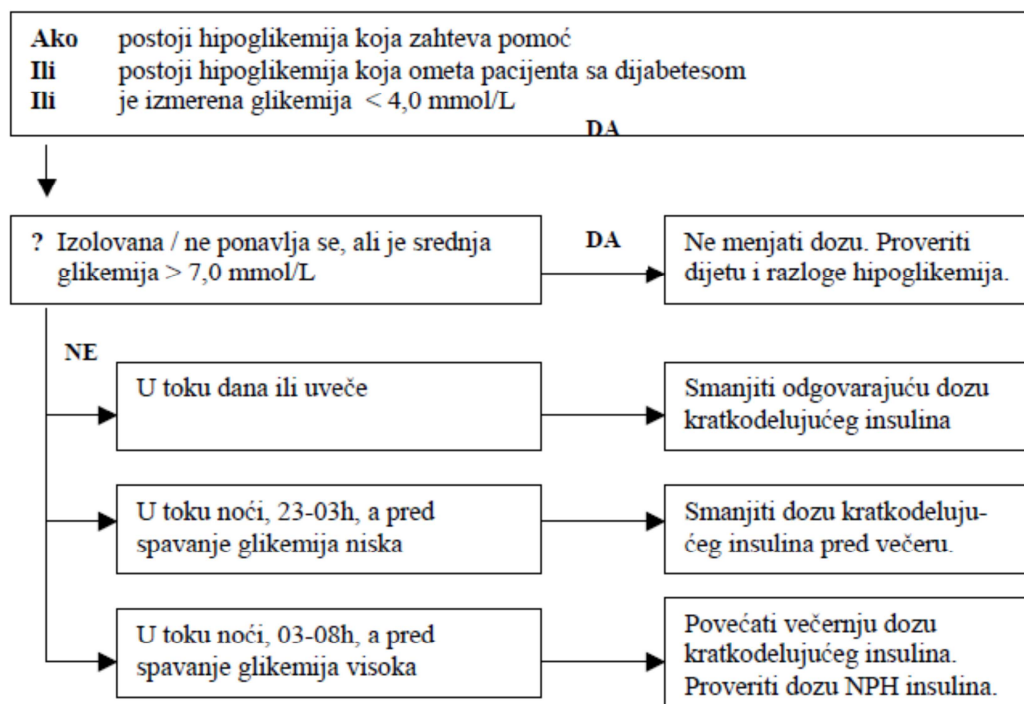
11. Postupak podešavanja doze insulina u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa u slučaju viših od ciljnih vrednosti glikemije treba sprovoditi, po pravilu, prema sledećem algoritmu (B, II)

Shema 2.2.2.1. Algoritam podešavanja doze insulina u slučaju viših od ciljnih vrednosti glikemije



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

Shema 2.2.2.2. Algoritam podešavanja doze insulina u slučaju nižih od ciljnih vrednosti glikemije



13. Transplantacija pankreasa, celog organa ili njegovog segmenta, primenjuje se u terapiji pacijenata sa tipom 1 dijabetesa prema sledećim preporukama (C, IIa)

Tabela 2.2.2.5. Transplantacija pankreasa u terapiji tipa 1 dijabetesa

Transplantacija pankreasa, celog organa ili njegovog segmenta: <ul style="list-style-type: none"> - primenjuje se samo ako su obezbeđeni vrlo složeni uslovi pripreme, sprovođenja i praćenja - primenjuje se najčešće uporedo sa ili nakon transplantacije bubrega odnosno u drugim posebnim indikacijama utvrđenim za ovu metodu

14. Transplantacija ostrvaca endokrinog pankreasa primenjuje se u terapiji pacijenata sa tipom 1 dijabetesa prema sledećim preporukama (C IIa)

Tabela 2.2.2.6. Transplantacija ostrvaca endokrinog pankreasa u terapiji tipa 1 dijabetesa

Transplantacija ostrvaca endokrinog pankreasa: <ul style="list-style-type: none"> - primenjuje se samo ako su obezbeđeni vrlo složeni uslovi pripreme, sprovođenja i praćenja

- primenjuje se najčešće uporedno sa ili nakon transplantacije bubrega odnosno u drugim posebnim indikacijama utvrđenim za ovu metodu

2.2.2.1. Medikamentna terapija u tipu 2 dijabetesa

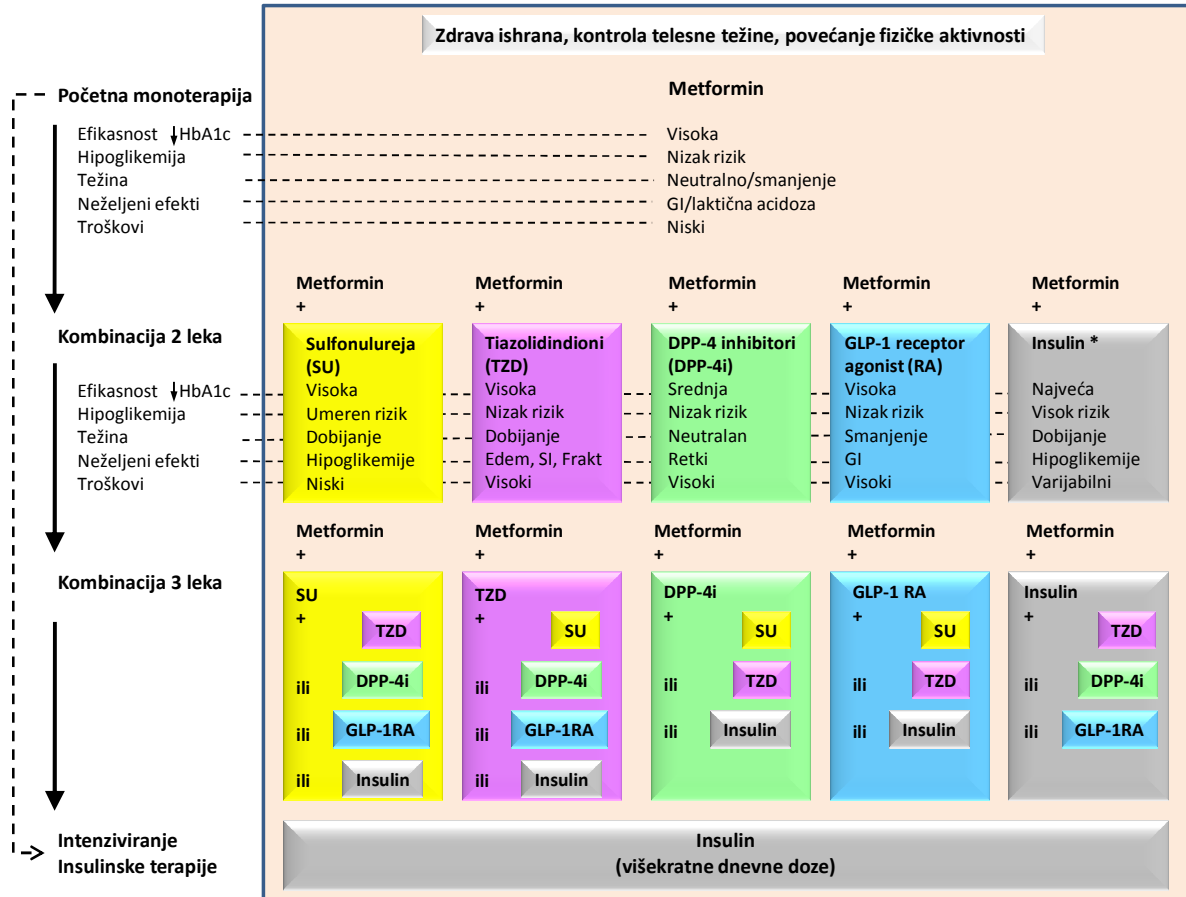
Medikamentna terapija u tipu 2 dijabetesa obuhvata individualiziranu i sekvencijalnu primenu agensa u 4 osnovna koraka. U svakom od koraka, uvođenje monoterapije ili kombinacije agensa se određuje individualno, uzimajući u obzir potrebnu efikasnost agensa u postizanju ciljnih vrednosti HbA1c, sklonost ka hipoglikemijskim epizodama, promene u telesnoj težini pri primeni agensa, glavna neželjena dejstva i troškove primene terapijskog agensa. Osnove pristupa medikamentnoj terapiji tipa 2 dijabetesa prikazane su na Shemi 2.2.2.1.1. (prema ref. 17, modifikovano).

Primena insulinske terapije ima posebno mesto u medikamentnom lečenju tipa 2 dijabetesa, zbog toga što vrlo efikasno omogućava rano postizanje i održavanje terapijskih ciljeva. Osnovni pristupi u započinjanju i podešavanju insulinske terapije u tipu 2 dijabetesa prikazani su na Shemi 2.2.2.1.1. (prema ref. 17, modifikovano). Preporuke koje se odnose na izbor preparata insulina i mere edukacije neophodne započinjanju i podešavanju su iste kao i odgovarajuće preporuke u tipu 1 dijabetesa (Videti Medikamentna terapija tipa 1 dijabetesa, preporuke 8, 9 i 10)

Preporuke

15. Pri uvođenju i podešavanju medikamentne terapije u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, treba koristiti sledeće preporuke (A, I)

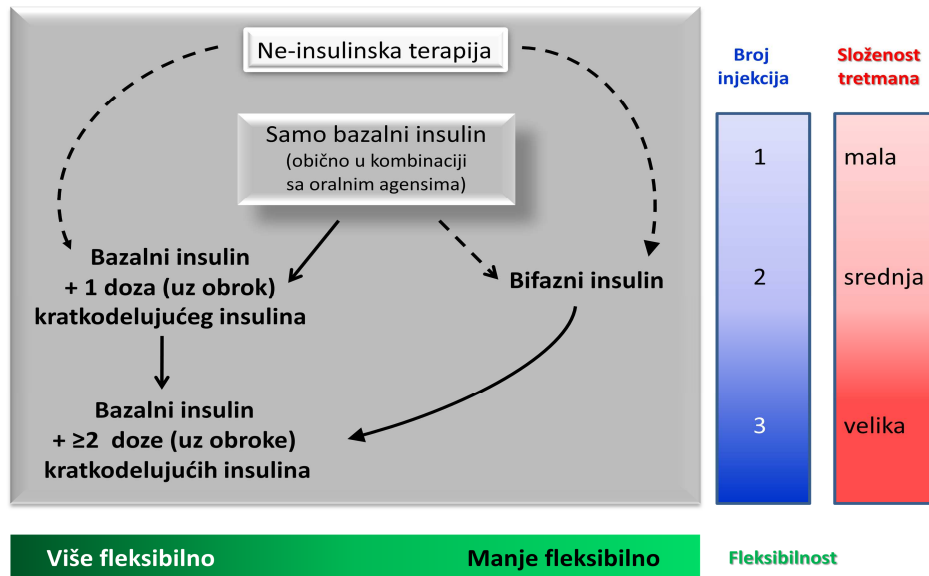
Shema 2.2.2.1.1. Uvođenje i podešavanje terapije antihiperглиkemijskim agensima



*Videti sledeću shemu

SI – srčana insuficijencija; Frakt – frakture kostiju

Shema 2.2.2.1.2. Sekvencijalno uvođenje i podešavanje insulinske terapije u tipu 2 dijabetesa



Osnovni stavovi:

- Terapijski ciljevi i postupci treba da budu individualizovani
- Ishrana, fizička aktivnost i edukacija ostaju neophodna osnova uspješne medikamentne terapije tipa 2 dijabetesa
- Ako ne postoje ograničenja, metformin je lek izbora za započinjanje medikamentne terapije tipa 2 dijabetesa.
- Ako se na samom početku bolesti registruje visok nivo HbA1c (> 9,0%), preporučuje se započinjanje terapije kombinacijom oralnih agenasa.
- Ako na samom početku bolesti pacijent ima izražene simptome hiperglikemije, uz izuzetno visoke vrednosti glikemija (> 16 mmol/l), ili visok HbA1c (>10,0%), preporučuje se uvođenje insulinske terapije koja može biti privremena.
- Ukoliko se u periodu od 3-6 meseci ne postigne ciljna vrednost HbA1c preporučuje se prelazak na sledeći korak u medikamentnoj terapiji tipa 2 dijabetesa.
- Nakon metformina, ne postoje striktno preporuke koje bi sugerisale način daljeg uvođenja drugih farmakoloških agenasa. Preporučuje se dalje kombinovana terapija sa uvođenjem dodatnih 1-2 agenasa, oralnih ili injektabilnih, u cilju ostvarenja individualnih terapijskih ciljeva uz minimalne neželjene efekte.
- Na kraju, velikom broju pacijenata sa tipom 2 dijabetesa biće neophodna insulinska terapija, bilo samostalno ili u kombinaciji sa drugim farmakološkim agensima, u cilju postizanja terapijskih ciljeva.

- Insulinska terapija se obično započinje bazalnim insulinom (0.1-0.2j/kgtt, zavisno od nivoa glikemije) a kod pacijenata sa izraženom hiperglikemijom (HbA1c>9%) naročito postprandijalno, može se razmotriti započinjanje terapije bifaznim insulinima ili dodavanjem prandijalnog insulina pred obrok na osnovu dnevnog profila glikemija.
- Podešavanje insulinske terapije se odvija na osnovu procene individualnih varijabilnosti glikemija, i zavisno od potreba pacijenta se primenjuje manje fleksibilan pristup, korišćenjem bifaznih insulina, ili više fleksibilan pristup, korišćenjem bazal -plus ili bazal-bolus terapijskog režima.
- Nakon uvođenja insulinske terapije može se produžiti terapija sekretagogima insulina, ukoliko ne dovodi do hipoglikemija, a ova terapija se po pravilu obustavlja nakon intenziviranja insulinske terapije.
- Sve odluke o terapiji, kad god je moguće, trebalo bi donositi u dogovoru sa pacijentom, uzimajući u obzir njegove sklonosti, potrebe i prioritete.
- Terapija treba da bude usmerena ka sveobuhvatnom sniženju kardiovaskularnog rizika.

2.3. Pristup pacijentu

2.3.1. Samokontrola glikoregulacije

Preporuka

- 16. U svakog pacijenta sa dijabetesom treba sprovesti obuku i evaluirati primenu postupaka samokontrole nivoa glukoze i ketonskih tela u krvi i urinu kroz odgovarajuću edukaciju (A, IIa)**

Tabela 2.3.1.1. Procena efekata tretmana poremećaja glikoregulacije u tipu 1 dijabetesa

Preporučuje se:

- kontrolisati dnevni profil glikemija (pre i 1,5-2h posle glavnog obroka, pre spavanja i u 03h) najmanje 2 puta nedeljno, a u međuvremenu kontrolisati nivo glikemije našte najmanje još jednom nedeljno;
- kontrolisati nivo glikemije više puta dnevno tokom prateće bolesti, izmene načina života ili u slučaju neprepoznavanja hipoglikemija;
- kontrolisati posebno nivo glikemije noću (02-04h) ako se sumnja na neprepoznavanje hipoglikemija u toku noći;
- neophodna je češća kontrola kada postoje varijacije u načinu ishrane ili fizičke aktivnosti;
- neophodna je posebna oprema za samokontrolu glikemija osobe sa oštećenim vidom;
- kontrola glikozurije se može primeniti bez kontrole glikemije u slučajevima kada kontrola glikemije nije izvodljiva;
- kontrolisati ketonska tela u krvi i/ili ketonuriju kada postoji hiperglikemija, bolest ili povraćanje;
- kontrolisati nivo HbA1c na 3 (nezadovoljavajuća kontrola glikemije) -6 meseci (zadovoljavajuća kontrola glikemije);
- analizirati postojanje hipoglikemijskih epizoda u slučaju normalnih ili niskih nivoa HbA1c
- analizirati individualnu povezanost postizanja ciljnih terapijskih vrednosti glikemije i HbA1c i promene kvaliteta života u cilju njihovog usklađivanja

--

Tabela 2.3.1. 2. Procena efekata tretmana poremećaja glikoregulacije u tipu 2 dijabetesa

<p>Preporučuje se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacijenata na medikamentnoj terapiji oralnim agensima kontrolisati dnevni profil glikemija najmanje jednom mesečno, u medjuvremenu kontrola glikemija našte i postprandijalno još jednom nedeljno • u pacijenata na terapiji insulinom ili kombinovanoj terapiji (oralni agensi + insulin) kontrolisati dnevni profil glikemija jednom nedeljno, u medjuvremenu kontrola glikemija našte i postprandijalno još jednom nedeljno • kontrolisati nivo glikemije više puta dnevno tokom prateće bolesti, izmene načina života ili u slučaju neprepoznavanja hipoglikemija; • kontrolisati posebno nivo glikemije noću (02-04h) ako se sumnja na neprepoznavanje hipoglikemija u toku noći; • neophodna je češća kontrola kada postoje varijacije u načinu ishrane ili fizičke aktivnosti; • neophodna je posebna oprema za samokontrolu glikemija osobe sa oštećenim vidom; • kontrola glikozurije se može primeniti bez kontrole glikemije u slučajevima kada kontrola glikemije nije izvodljiva; • kontrolisati ketonska tela u krvi i/ili ketonuriju kada postoji hiperglikemija, bolest ili povraćanje; • kontrolisati nivo HbA1c na 3 -6 meseci zavisno od postignutog stepena kontrole glikemije • analizirati postojanje hipoglikemijskih epizoda u slučaju normalnih ili niskih nivoa HbA1c • analizirati individualnu povezanost postizanja ciljnih terapijskih vrednosti glikemije i HbA1c i promene kvaliteta života u cilju njihovog usklađivanja

Tabela 2.3.1.3. Edukacija za samokontrolu glikemije u pacijenata sa dijabetesom

<p><i>Edukacija za samokontrolu i praćenje efekata</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edukovati pacijenta o povezanosti samokontrole i korigovanja terapije - Obezbediti odgovarajuću obuku • Edukovati pacijenta o redovnom sprovođenju samokontrole • Edukovati pacijenta o vanrednoj samokontroli u slučajevima promene terapije, prateće bolesti, promene načina života ili kod neprepoznavanja hipoglikemije • Proceniti sposobnosti pacijenta za sprovođenje samokontrole rutinski tokom svake kontrole • Kontrola aparata jednom godišnje ili ako postoji problem u sprovođenju samokontrole • Evaluacija realnosti rezultata samokontrole • Ispitivanjem tehnike samokontrola glikemija upoređivanjem sa odgovarajućim rezultatima iz laboratorija na kontrolama i analizom rezultata u kontekstu nivoa HbA1c • Pregled kvaliteta dnevnika smaokontrole

2.3.2. Prilagođavanja načina života

Preporuka

18. Svaki pacijent sa dijabetesom treba da dobije odgovarajući savet za prilagođavanje načina života potrebama efikasne terapije (B, IIa)

Tabela 2.3.2.1. Prilagođavanje načina života u terapiji dijabetesa

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

2.3.3. Principi organizacije dijabetološke zaštite u vezi praćenja efekata terapije u dijabetesu

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

19. U pacijenata sa dijabetesom, optimalni efekti terapije se mogu postići samo u uslovima organizovanog pružanja dijabetološke zaštite koji se odlikuje efikasnom, stabilnom i multidisciplinarnom organizacijom (C, IIa)

Tabela 2.3.3.1. Principi organizacije dijabetološke zaštite u vezi sa praćenjem efekata terapije tipa 1 i 2 dijabetesa

<p><i>Organizacija treba da sadrži sledeće:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Osnovni tim za dijabetes / struktura:</i>• lekari• specijalizovane medicinske sestre• nutricionisti i dijetetičari• edukatori• <i>Osnovni tim za dijabetes / funkcija</i>• jednostavan pristup za pacijente sa dijabetesom• vodič kliničke prakse i posebni protokoli• sredstva za edukaciju• informacije za osobe sa dijabetesom• strukturirani zapisi• baza podataka / softver za kvalitetan monitoring i razvoj• kontinuirana edukacija za tim za dijabetes• Osnovni tim za dijabetes / funkcionalne jedinice• za redovnu i vanrednu kontrolu• za godišnju kontrolu• za edukaciju• za negu stopala• za hitne slučajeve• konsultanti: kardiolog, nefrolog, oftalmolog i vaskularni hirurg• konsultant: ginekolog

20. U proceni efekata tretmana poremećaja glikoregulacije u svakog pacijenta sa dijabetesom treba stalno analizirati moguće uzroke odstupanja od postavljenih ciljnih vrednosti glikemije i HbA1c (C, IIa)

Tabela 2.3.3.2. Praćenje efekata terapije u tipu 1 dijabetesa: redovni i godišnji kontrolni pregledi

<p><i>Kontrolni pregledi</i></p> <p><i>Redovna kontrola (najmanje jednom u 2 meseca)</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Pregled problema• Identifikacija- skorih događaja i novih simptoma- novonastalih teškoća u sprovođenju samokontrole dijabetesa• Analiza- rezultata samokontrole i njihova diskusija- načina ishrane, fizičke aktivnosti i navika (pušenje)- efekata edukacije (nega stopala)- insulinske terapije i iskustva sa hipoglikemijama- drugih stanja i terapije koje mogu uticati na dijabetes- stanje i terapija vaskularnih faktora rizika- stanje i terapija komplikacija i drugih problema identifikovanih na godišnjoj kontroli• Analiza i planiranje

- saglasnost
- o uspešnosti tretmana glavnih problema
- o ciljevima za naredni period
- o izmenama u terapiji
- o intervalu do sledeće konsultacije

Godišnja kontrola

Uključuje sledeće:

- Analiza simptoma
 - ishemijske bolesti srca, periferne vaskularne bolesti
 - neuropatije, erektilne disfunkcije
- Evaluacija vaskularnog rizika
 - nivo lipida, arterijski pritisak, pušenje
- Evaluacija pojave dijabetesnog stopala
 - promene kože, ishemija, ulceracija, odsustvo pulseva, oštećenja senzorne funkcije, deformiteti/rigidnost zglobova, obuća
- Evaluacija pojave nefropatije
 - ekskrecija albumina i nivo serumskog kreatinina
- Evaluacija pojave retinopatije
 - pregled očnog dna i oštrine vida
- Pregledi kod drugih specijalista po potrebi

Tabela 2.3.3.3. Praćenje efekata terapije u tipu 2 dijabetesa: redovni i godišnji kontrolni pregledi

Kontrolni pregledi

Redovna kontrola (najmanje jednom u 3-4 meseca)

- Pregled problema
 - Identifikacija
 - skorih događaja i novih simptoma
 - novonastalih teškoća u sprovođenju samokontrole dijabetesa
 - Analiza
 - rezultata samokontrole glikemije i kontrole nivoa HbA1c
 - rezultata kontrole nivoa lipoproteina
 - rezultata merenja arterijskog pritiska
 - načina ishrane, fizičke aktivnosti i navika (pušenje)
 - efekata edukacije (nega stopala)
 - insulinske terapije i iskustva sa hipoglikemijama
 - drugih stanja i terapije koje mogu uticati na dijabetes
 - stanje i terapija drugih vaskularnih faktora rizika
 - stanje i terapija komplikacija i drugih problema identifikovanih na godišnjoj kontroli
- Analiza i planiranje
 - saglasnost
 - o uspešnosti tretmana glavnih problema
 - o ciljevima za naredni period
 - o izmenama u terapiji
 - o intervalu do sledeće konsultacije

Godišnja kontrola uključuje sledeće:

- Analiza simptoma
 - ishemijske bolesti srca, periferne vaskularne bolesti
 - neuropatije, erektilne disfunkcije

- Evaluacija vaskularnog rizika
 - nivo lipida, arterijski pritisak, pušenje
- Evaluacija pojave dijabetesnog stopala
 - promene kože, ishemija, ulceracija, odsustvo pulseva, oštećenja senzorne funkcije, deformiteti/rigidnost zglobova, obuća
- Evaluacija pojave nefropatije
 - ekskrecija albumina i nivo serumskog kreatinina
- Evaluacija pojave retinopatije
 - pregled očnog dna i oštine vida
- Pregledi kod drugih specijalista po potrebi

22. Praćenje efekata terapije u pacijenata sa tipom 1 i 2 dijabetesa treba da se sprovodi, po pravilu, prema sledećem rasporedu (C, IIa).

Tabela 2.3.3.4. Praćenje efekata terapije u tipu 1 dijabetesa: raspored pregleda

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

* godišnje 3 puta ako je prethodno normalan nalaz

** ne raditi ako već postoji proteinurija

Tabela 2.3.3.5. Praćenje efekata terapije u tipu 2 dijabetesa: raspored pregleda

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

* nije neophodno u slučaju postojanja proteinurije+

3. AKUTNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA - DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA

3.3. *Dijabetesna ketoacidoza (DKA)*

Dijabetesna ketoacidoza (DKA) predstavlja najučestaliju i najtežu akutnu komplikaciju dijabetesa, sa visokom stopom morbiditeta. Karakteristična simptomatologija praćena hiperketonemijom, hiperglikemijom i metaboličkom acidozom je ujedno i klinička definicija oboljenja.

Dijagnostički kriterijumi za DKA: glikemija >14 mmol/l, pH krvi <7.3, nivo bikarbonata <15 mEq/l, uz prisutnu ketonuriju ili ketonemiju.

Preporuke:

1. **Terapijski pristup u dijabetesnoj ketoacidozi zahteva hospitalizaciju pacijenta u jedinici intenzivne nege. (B, I)**
2. **Za uspešan terapijski pristup u dijabetesnoj ketoacidozi neophodna je dobra i pravilna kliničko-biohemijska opservacija pacijenta koja podrazumeva i pribavljanje adekvatnih analiza u krvi i mokraći. (B, I)**

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

Tabela 3.1.1. Klinička simptomatologija ketoacidoze

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

Tabela 3.1.2. Neophodne laboratorijske analize u praćenju ketoacidoze

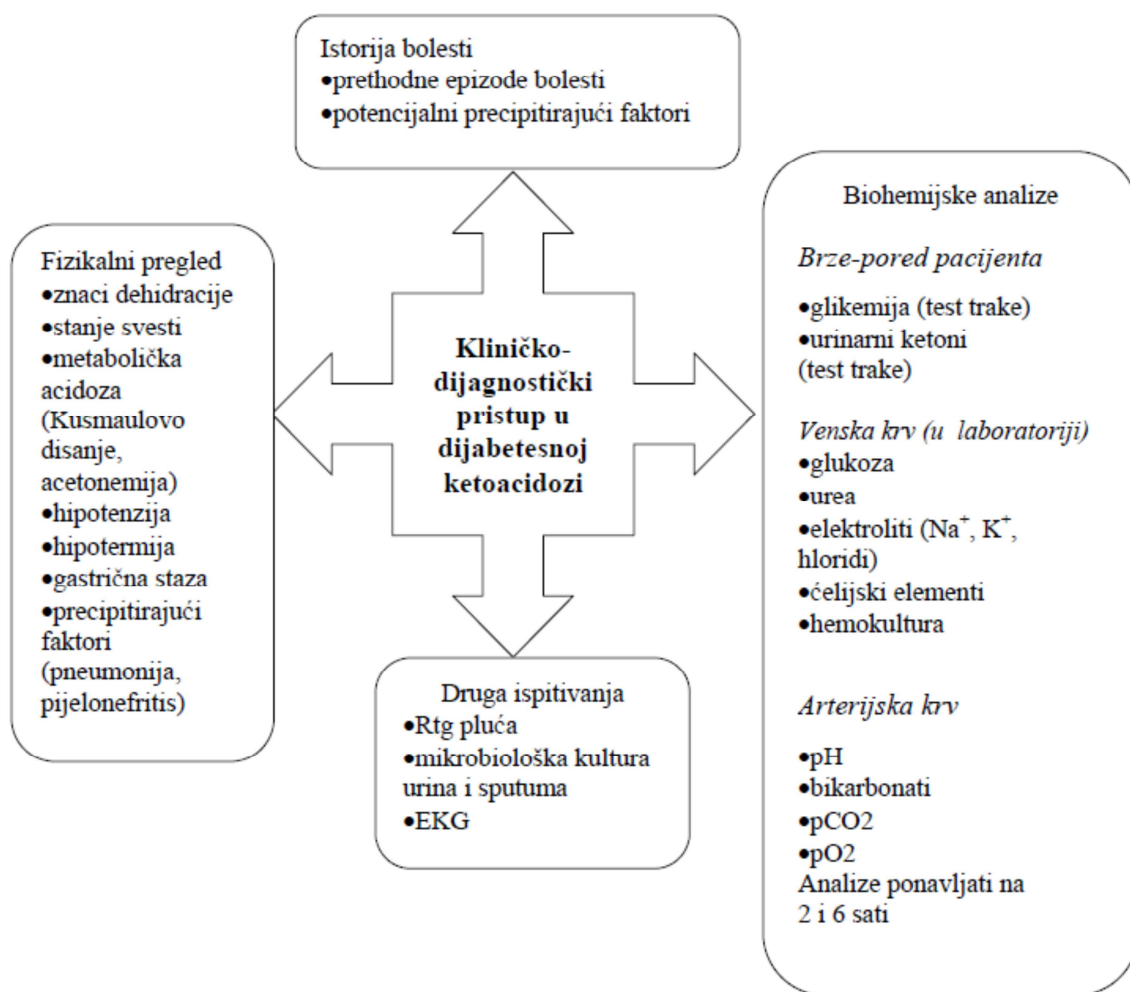
Laboratorijske analize		
Na početku	U intervalu od 1 sat	U intervalu od 2 sata
glikemija	glikemija	
Na ⁺ , K ⁺ , urea, acido-bazni status	Na ⁺ (ukoliko se ne normalizuje)	Na ⁺ , K ⁺ , urea, acido-bazni status
osmolalnost, urinarna glukoza i urinarni ketoni	K ⁺ (ukoliko je < 3 ili > 6 mmol/L)	osmolalnost,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

Tabela 3.1.3. Pravilno tumačenje laboratorijskih rezultata u ketoacidozi

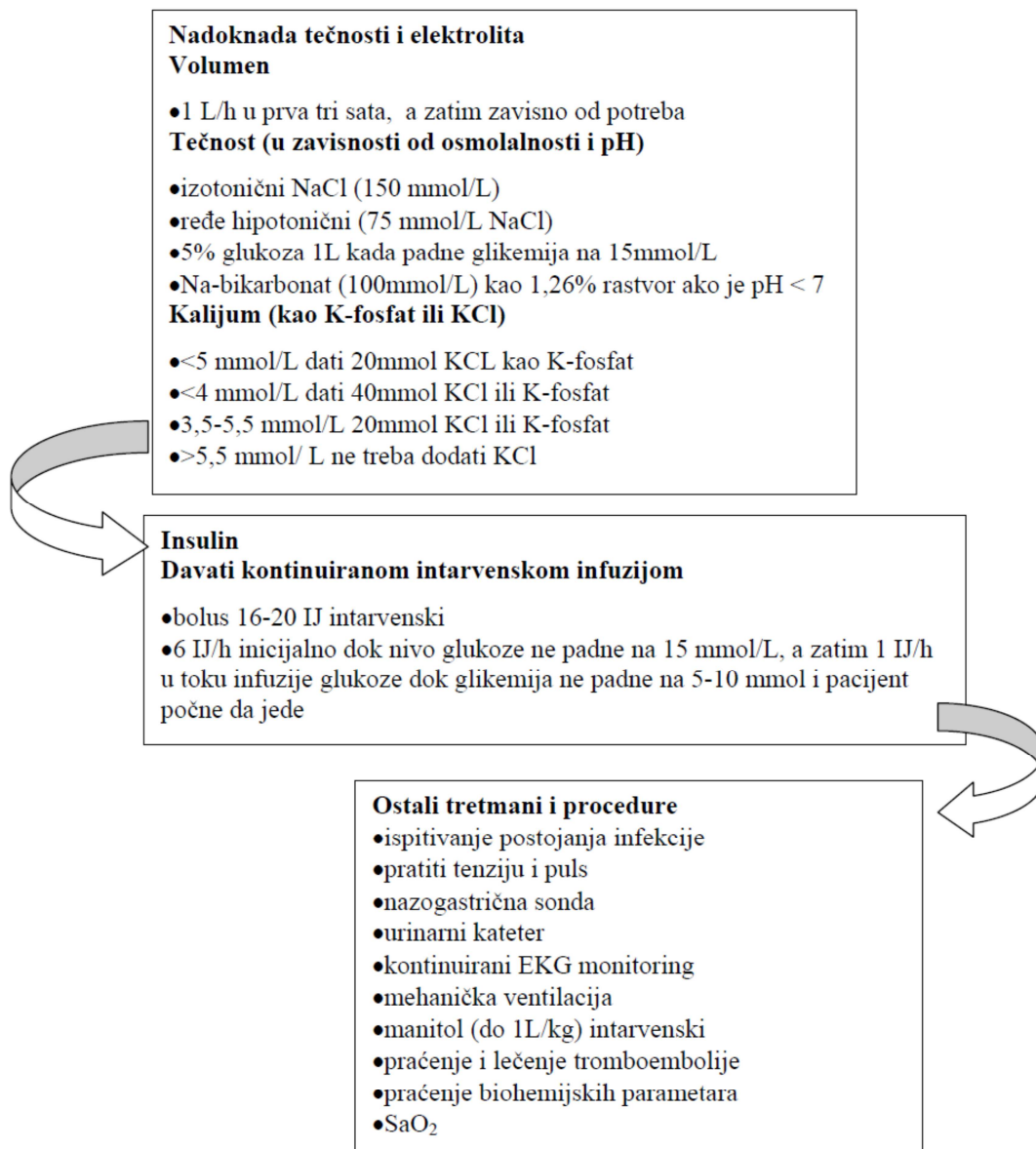
Laboratorijski aspekt	Tumačenje
Na ⁺	Niska vrednost zbog hiperglikemije i hemodilucije.
K ⁺	Nije validan parametar, jer povećanje ukazuje na povećan izlazak iz ćelija, normalan nivo ne ukazuje na stanje u ćelijama, a tek je smanjenje znak gubitka.
Osmolalnost	Meri se kao 2 x (Na ⁺ + K ⁺) + nivo glukoze + urea. Visoka osmolalnost (iznad 330 mOsm/L) ili jako niska (5-6 mOsm/L) je visoki rizik od cerebralnog edema.
Urinarni ketoni	Moraju se meriti u svakom uzorku urina. Negativni rezultat ne mora uvek da znači to, jer se meri acetoacetat i aceton, a ne hidroksi-butirat, koji je nekada veći.
CRP (C-reaktivni protein)	Rizik od infekcije, poremećena fagocitoza.

3. Terapijski pristup u dijabetesnoj ketoacidozi podrazumeva (i) dobru intarvensku rehidraciju; (ii) nadoknadu elektrolita;(iii) aplikaciju insulina. (B, I)
4. Adekvatna rehidarcija i nadoknada elektrolita je vitalni terapijski pristup u dijabetesnoj ketoacidozi. Nadoknada tečnosti i elektrolita mora da se vrši lagano, u dužem vremenskom periodu, jer nije cilj postići normoglikemiju momentalno. (B, I)
5. U toku terapije dijabetesne ketoacidoze obavezno je pratiti EKG ako kalijemija < 3 ili > 6mmol/L. (C, I)
6. U terapiji dijabetesne ketoacidoze treba obavezno primeniti kontinuiranu intravensku infuziju kratkodelujućeg insulina. (A, I)
7. U lečenju dijabetesne ketoacidoze nadoknada bikarbonata se primenjuje samo ako je nivo standardnih bikarbonata < 8 mmol/l ili je pH < 7,0. (B, II)

Shema 3.1.1. Kliničko-dijagnostički pristup u dijabetesnoj ketoacidozi



Shema 3.1.2. Terapijski pristup dijabetesnoj ketoacidozi



3.1.1. Dijabetesna ketoacidoza kod dece i mladih osoba

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

Tabela 3.1.1.1. Osnovni kriterijumi za dijagnozu dijabetesne ketoacidoze

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

Preporuke:

- 1. Lečenje dijabetesne ketoacidoze peroralnom rehidracijom i supkutanom injekcijama regularnog insulina ili brzodelujućeg insulinskog analoga u ambulantnim uslovima može se preduzeti kod dece s dehidracijom manjom od 5% uz uslov da ne povraćaju i da su dobrog opšteg stanja. (C, II)**

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

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

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

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

3. Većina dece i adolescenata s razvijenom slikom DKA zahteva prijem u bolnicu i rehidraciju intravenskim putem. (B, I)

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

4. Osnovni uslov uspešnog lečenja dijabetesne ketoacidoze je stalno praćenje i nega bolesnika tokom prvih 24 časa terapije. (B, I)

5. Ne postoje dokazi da je davanje bikarbonata neophodno, niti da je njihova primena kod dece u dijabetesnoj ketoacidozi bezbedna! (C, III)

6. Najčešći pojedinačni uzrok smrtnog ishoda kod dece i adolescenata s dijabetesnom ketoacidozom je edem mozga. (B, I)

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

Nadoknada tečnosti	
<i>Deca telesne mase do 30 kg</i>	
I sat	- 15 ml/kg TM/sat
II – XII sat	- 8 ml/kg TM/sat
XIII – XXIV sat	- 5 ml/kg TM/sat
<i>Deca telesne mase iznad 30 kg</i>	
I sat	- 15 ml/kg TM/sat
II – VI sat	- 8 ml/kg TM/sat
VI – XII sat	- 5 ml/kg TM/sat
XIII – XXIV sat	- 3 ml/kg TM/sat
Insulin	- 0,1 IJ/kg TM/sat u boci s infuzijom - 0,05 IJ/kg TM/sat posle pada glikemije <16 mmol/L
Kalijum	
I - XII sat	- 4 mmol KCl /100 ml infuzione tečnosti
XIII - XXIV sat	- 6 mmol KCl/100 ml infuzione tečnosti
Bikarbonati – 8,4 % NaHCO₃ (ml)	- 0,3 x telesna masa (kg) x deficit baza/2

3.2. Laktatna acidoza

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

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

Preporuke:

1. **Laktatna acidoza u dijabetesu može biti prisutna asimptomatski. (C, I)**
2. **Tretman laktatne acidoze u dijabetesu se zasniva na adekvatnoj nadoknadi bikarbonata. (B, I)**

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

3.3. Dijabetesno neketogeno hiperosmolalno stanje

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

Dijagnostički kriterijumi za DHN: glikemija >33 mmol/l, pH krvi >7.3, nivo bikarbonata >15 mEq/l, uz minimalnu ili odsutnu ketonuriju ili ketonemiju.

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

Preporuke:

1. **U dijagnostici dijabetesnog neketogenog hiperosmolalnog stanja neophodno je detektovati promene odgovarajućih biohemijsko-laboratorijskih pokazatelja. (B, I)**

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

Osmolalnost plazme se preraćunava po formuli:

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

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

- 2. Uspeh terapije zavisi od pravovremenog postavljanja dijagnoze, jer je smrtnost visoka najčešće zbog infekcija i tromboembolija. (C, I)**
- 3. Pristup terapiji dijabetesnog neketogenog hiperosmolalnog stanja sadrži tri glavna aspekta: (a) inicijalna terapija; (b) terapija tromboembolijskih komplikacija; (c) kasniji antidijabetesni tretman. (B, IIa)**

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

3.4. Hipoglikemija u dijabetesu

Preporuke:

- 1. Terapija hipoglikemije treba da bude usklađena sa stepenom izraženosti simptoma i znakova. (B, I)**

Stepen 1-2:

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

Stepen 3-4:

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

3.4.1 Hipoglikemija kod dece i mladih osoba

Preporuke:

- 1. Odlična glikemijska kontrola kod dece i mladih s tipom 1 dijabetesa može se postići i bez povećanja učestalosti težih hipoglikemijskih kriza. (B, I)**
- 2. Nivo šećera u krvi kod dece na terapiji insulinom treba da se održava iznad 4 mmol/L. (C, IIa)**
- 3. Merenje glikoze u krvi je jedini način za potvrdu hipoglikemije u slučaju da je klinička slika nepouzdana kao i za potvrdu normalizacije glikemije. (C, I)**
- 4. Deca i adolescenti s dijabetesom, njihovi roditelji, učitelji i svi ostali koji se o njima staraju, treba da budu obučeni za prepoznavanje i lečenje hipoglikemije. Deca uzrasta ispod 5 - 6 godina nisu u stanju da sama sebi pruže pomoć bez obzira na stepen hipoglikemije! (C, I)**
- 5. Svakom detetu ili mladoj osobi s dijabetesom u svakom trenutku treba da su dostupni:**
 - kocke šećera, tablete glikoze ili zaslađeni napitak,**
 - pribor za merenje koncentracije glikoze u kapilarnoj krvi, i**
 - komplet za davanje injekcije glukagona. (C, I)**

4. HRONIČNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA - SPECIFIČNOSTI DIJAGNOSTIKE I TERAPIJE

4.1 Dijabetesna oboljenja oka

4.1.1 Dijabetesna retinopatija

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

Faktori rizika za dijabetesnu retinalnu bolest:

- Loša kontrola glikemije,
- Povećan krvni pritisak
- Dužina trajanja dijabetesa
- mikroalbuminurija i proteinurija
- Povećani trigliceridi i smanjen hematokrit
- Trudnoća
- Serumski holesterol, za makularne eksudate i edem (nivoi HDL i LDL holesterola predviđaju klinički značajan makularni edem i tvrde eksudate, ali ne i proliferativnu retinopatiju ili progresiju retinopatije)

Smatra se da su pacijenti sa multiplim faktorima rizika pod visokim rizikom za nastanak dijabetesne retinalne bolesti.

Opšte reporuke:

- 1. Za redukovanje rizika ili usporavanje progresije retinopatije, optimalizovati kontrolu glikemije. (A, I)**
- 2. Za redukovanje rizika ili usporavanje progresije retinopatije, optimalizovati kontrolu krvnog pritiska. (A, I)**

Dobru kontrolu glikemije (HbA1c <7%) i krvnog pritiska (<130/80 mm Hg) bi trebalo održavati radi prevencije pojave i progresije dijabetesne bolesti oka. Brzo popravljjanje kontrole glikemije može dovesti do pogoršanja retinalne bolesti. Laser fotokoagulacija, ako je neophodna bi trebalo da bude urađena pre brzog postizanja optimalne glikoregulacije.

Skrining i praćenje

Retinalna fotografija ili biomikroskopija se koriste za sistematski skrining dijabetesne retinopatije. Direktnu oftalmoskopiju koristiti alternativno.

Preporuke:

- 1. Odrasli i deca uzrasta od 10 godina i starija sa tipom 1 dijabetesa trebalo bi da imaju inicijalni detaljni i sveobuhvatni oftalmološki ili optometrijski pregled oka u prvih 5 godina po po pojavi dijabetesa. (B, I)**
- 2. Pacijenti sa tipom 2 dijabetesa bi trebalo da imaju inicijalni i detaljni oftalmološki ili optometrijski pregled neposredno po postavljanju dijagnoze dijabetesa. (B, I)**
- 3. Žene sa dijagnostikovanom dijabetesom koje planiraju trudnoću ili koje su trudne bi trebalo da imaju sveobuhvatni pregled oka i trebalo bi da dobiju savet vezan za razvoj i/ili progresiju dijabetesne retinopatije. Pregled oka bi trebalo obaviti u prvom trimestru uz striktano praćenje tokom trudnoće i u prvih godinu dana po porođaju. (B, I)**
- 4. Naknadne oftalmološke ili optometrijske preglede za pacijente sa tipom 1 i tipom 2 dijabetesa bi trebalo ponavljati jednom godišnje. Redi pregledi (na svake 2-3 godine) mogu se raditi u slučaju predhodnih normalnih pregleda. Češći pregledi su neophodni u slučaju progresije retinopatije. (B, I)**

Visoko kvalitetne fotografije fundusa mogu detektovati klinički značajnu dijabetesnu retinopatiju. Slike bi trebalo da interpretira obučeni stručnjak za probleme oka. Prilikom fotografisanja retine primenjivati midrijazu izazvanu tropikamidom. Premda retinalne fotografije mogu služiti kao skrining metod za retinopatiju, ne mogu da budu zamena za sveobuhvatni pregled oka, koji se obavlja inicijalno i u intervalima prema preporukama oftalmologa.

4.1.2 Laserfotokoagulacija

Za sada, jedini terapijski postupak koji se pokazao efikasnim u lečenju dijabetesne retinopatije je laserfotokoagulacija ocnog dna, pod uslovom da je postignuta zadovoljavajuća metabolička kontrola dijabetesa. Blagovremena laserfotokoagulacija proliferativne dijabetesne retinopatije (PDR) visokog rizika može da smanji rizik od gubitka vida za 70%. Laser lečenje klinički značajnog makularnog edema pomaže da se smanji rizik od gubitka vida za 50% u slučajevima fokalne ili difuzne makulopatije, ali se nije pokazalo od koristi kod ishemične makulopatije.

Preporuke:

- 1. Laserfotokoagulaciona terapija je indikovana kod pacijenata sa PDR, klinički značajnim makularnim edemom i u nekim slučajevima teške NPDR u cilju smanjenja rizika gubitka vida. (A, I)**
- 2. U svih pacijenata sa dijabetesom i neovaskularizacijama u predelu discusa ili irisa i hemoragijama u corpus vitreumu bi trebalo primeniti laserfotokoagulaciju. (A, I)**
- 3. Modifikovana ETD RS grid laser fotokoagulacija bi trebalo da se koristi kod pacijenata sa klinički značajnim makularnim edemom u odsustvu značajne makularne ishemije. (A, I)**
- 4. Postojanje retinopatije nije kontraindikacija za kardioprotektivnu terapiju aspirinom, s obzirom da takva terapija ne povećava rizik za nastanak retinalne hemoragije. (A, II)**

4.1.3 Vitrektomija

Preporuke:

- 1. Pacijente sa tipom 1 dijabetesa i perzistentnom hemoragijom u corpus vitreumu treba uputiti na ranu vitrektomiju. (B, I)**
- 2. Vitrektomiju bi trebalo uraditi kod pacijenata sa trakcionim odlublivanjem retine koje ugrožava makulu a trebalo bi razmotriti primenu vitrektomije i kod pacijenata sa fibrovaskularnim proliferacijama. (B, I)**
- 3. Kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa i hemoragijom u corpus vitreumu koja je teška i onemogućava fotokoagulaciju, trebalo bi razmotriti primenu vitrektomije. (C, II)**

4.1.4. Ekstrakcija katarakte kod pacijenata sa dijabetesom

Preporuke:

- 1. Operaciju katarakte ne bi trebalo odlagati kod pacijenata sa dijabetesom. (B, II)**
- 2. Ekstrakcija katarakte se preporučuje kada se ne može isključiti ostojanje retinopatije koja ugrožava vid. (C, II)**
- 3. Kada se planira ekstrakcija katarakte u kontekstu postojanja uznapredovale bolesti, koja se nije stabilizovala pre operacije trebalo bi diskutovati sa pacijentom moguću progresiju bolesti i potrebu za postoperativnim praćenjem. (C, II)**

4.2. Dijabetesna oboljenja bubrega i urinarnog trakta

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

4.2.1. Dijabetesna nefropatija

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

U osnovi, dijabetesna nefropatija je glomerulsko oboljenje koje se ispoljava u oba tipa dijabetesa i čiji razvoj prolazi pet osnovnih faza (Tabela 4.2.1.1.). Detaljnija proučavanja ovih faza su pokazala da su prve tri faze bolesti klinički nemanifestne a da se tek u četvrtoj fazi pojavljuje proteinurija kao znak manifestne nefropatije. Takođe, naredne studije su pokazale da se ovaj razvoj može pratiti u kliničkim uslovima, određivanjem urinarne ekskrecije albumina (UEA) i merenjem arterijskog pritiska.

Tabela 4.2.1.1. Faze razvoja dijabetesne nefropatije

I	Faza glomerulske hiperfiltracije
II	Faza normoalbuminurije
III	Faza incipijentne nefropatije (mikroalbuminurija, UEA: 30 - 300 mg/24h)

- | |
|---------------------------------|
| IV Faza manifestne proteinurije |
| V Faza bubrežne insuficijencije |

Preporuka

- 1. Primenom metaboličke i antihipertenzivne intervencije u cilju postizanja optimalne glikoregulacije i ciljnih vrednosti arterijskog pritiska, može se usporiti progresija ili čak zaustaviti razvoj bolesti ali samo u prve tri faze razvoja ovog oboljenja. (A, I)**

Skrining i dijagnoza

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

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

Preporuke

- 1. Jednom godišnje treba proveriti UAE u svih pacijenata sa tipom 1 dijabetesa počevši 5 godina nakon postavljanja dijagnoze, a u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa odmah nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa. (B, I)**
- 2. U svih pacijenata sa dijabetesom, bez obzira na nivo UAE, jednom godišnje je neophodno proveriti nivo kreatinina u serumu koji treba da se koristi za izračunavanje GFR radi procene stepena bubrežne insuficijencije. (C, I)**

Za detekciju albuminurije može se, osim 24h urina, koristiti i jutarnji uzorak urina u kome se određuje albumin/kreatinin odnos (normalno: <30; mikroalbuminurija: 30-300; makroalbuminurija: > 300 µg/mg kreatinina). Određjivanje samo albumina u jutarnjem uzorku urina bez određivanja i kreatinina je manje pouzdano i povezano sa više lažno pozitivnih ili negativnih rezultata.

Procena nivoa jačine glomerulske filtracije (GFR, glomerular filtration rate) vrši se na osnovu MDRD (modification of diet in renal disease) formule, a koristeći nivo serumskog kreatinina (izraženog u µmol/l), godine stosti i pol pacijenta:

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{kreatinin}/88.4)^{-1.154} \times (\text{god})^{-0.203} \times (0.742 \text{ ako je žena})$$

On-line kalkulatori su dostupni na web stranici: <http://www.nkdep.nih.gov>

Kada je nivo procenjenog GFR-a $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, neophodan je skrining komplikacija bubrežne insuficijencije te se savetuje konsultacija nefrologa.

Terapija

U fazi incipijentne nefropatije, kako su pokazale multicentrične studije, primena striktno kontrole arterijskog pritiska ($< 130/80 \text{ mmHg}$) i striktno kontrole glikoregulacije (uspostavljanje ciljnih vrednosti glikemije i HbA1c u zadovoljavajućem opsegu) može značajno smanjiti rizik za progresiju bolesti.

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

Preporuke

- 1. Preporučuje se primena ACE inhibitora ili ARB u svih pacijenata sa dijabetesom i mikro- ili makroalbuminurijom (izuzev trudnica). (A, I)**
- 2. U pacijenata koji su već na terapiji ACE inhibitorima ili ARB, kao dodatna terapija mogu se koristiti lekovi iz grupe diuretika, blokatora kalcijumskih kanala i beta blokatora. (B, I)**
- 3. Ako postoji progresija nefropatije uprkos optimalnoj kontroli glikemije i arterijskog pritiska savetuje se redukcija unosa proteina na $0,8-1,0 \text{ g/kgTT/dan}$ (u ranijim fazama bubrežne insuficijencije) ili do $0,8 \text{ g/kgTT/dan}$ (u kasnijim fazama bubrežne insuficijencije). (B, II)**

Novije studije pokazuju da kombinacija lekova koji blokiraju renin-angiotenzin-aldosteron sistem (ACE inhibitori + ARB ili mineralokortikoidni antagonisti ili direktni inhibitori renina) mogu imati dodatni efekat u sniženju albuminurije. Medjutim, dugotrajni efekti ovakvih kombinacija na bubrežne ili kardiovaskularne ishode nisu dovoljno ispitani u dosadašnjim kliničkim studijama, a mogu biti udruženi sa povišenim rizikom od hiperkalijemije.

Terapijski algoritmi:

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

Tabela 4.2.1.2.1. Terapija incipijentne nefropatije

Terapija incipijentne nefropatije

- striktna kontrola arterijskog pritiska ($< 130/80 \text{ mmHg}$)
(ACE inhibitori, zatim diuretici Henleove petlje, antagonisti kalcijumskih kanala blokatori alfa adrenergijskih receptora ili drugi lekovi)
- striktna kontrola glikoregulacije
(tip 1: intenzivirana insulinska terapija)
(tip 2: intenzivirana terapija: oralni agensi, oralni agensi+insulin, monoterapija insulinom, intenzivirana insulinska terapija)

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

Tabela 4.2.1.2.2. Terapija manifestne nefropatije

Terapija manifestne nefropatije

- kontrola arterijskog pritiska
- kontrola glikoregulacije
- otklanjanje poremećaja nivoa lipoproteina
- otklanjanje anemije
- otklanjanje infekcije
- redukcija unosa proteina (< 0.8 g/kg tt)
- rana primena terapije zamene bubrega

4.2.2. Druga oboljenja

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

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

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

	<p><i>kontrola arterijskog pritiska</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>kontrola glikoregulacije</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>otklanjanje poremećaja nivoa lipoproteina</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>otklanjanje anemije</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>otklanjanje infekcije</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>redukcija unosa proteina</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor <i>rana primena terapije zamene bubrega</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor (ako postoje uslovi)</p>
<p><i>Tercijerni nivo:</i> - utvrđivanje i praćenje faktora rizika u pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom</p>	<p><i>Tercijerni nivo:</i> - <i>incipijenta nefropatija</i> <i>striktna kontrola glikoregulacije</i> uvođenje, podešavanje doze - <i>manifestna nefropatija</i> <i>rana primena terapije zamene bubrega</i> uvođenje, podešavanje doze, nadzor</p>

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

4.3. KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA U DIJABETESU

Uvod

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su u obolelih od dijabetesa, bez obzira na tip dijabetesa, vrlo česte i procenjuje se da je morbiditet i mortalitet od ove grupe oboljenja 2-5 puta veći nego u nedijabetičara sličnih godina starosti. Sa preventivnog aspekta, danas se čak smatra da je tip 2 dijabetesa ekvivalent koronarne bolesti, te se preporučuje intenzivna kontrola svih faktora rizika za razvoj KVB u dijabetesu.

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

4.3.1. Kardiovaskularni rizik u dijabetesu: detekcija i prevencija

4.3.1.1. Arterijska hipertenzija

Preporuke:

Skrining i dijagnoza

1. Merenje krvnog pritiska se preporučuje na svakoj rutinskoj kontroli u svih pacijenata sa dijabetesom. (B, I)

Merenje treba sprovoditi u sedećem položaju, nakon odmora od 5 minuta, korišćenjem adekvatne veličine manžetne prema veličini obima nadlaktice. Povišene vrednosti arterijskog pritiska (KP) treba potvrditi u još jednom merenju, drugog dana.

2. Dijagnoza hipertenzije u pacijenata sa dijabetesom se postavlja kada su u dva odvojena merenja vrednosti sistolnog KP ≥ 130 mmHg ili dijastolnog KP ≥ 80 mmHg. (B, I)

Dijagnoza hipertenzije se postavlja ako u dva razdvojena merenja (u dva različita dana) bolesnik ima arterijski pritisak iznad gore pomenutih vrednosti. Kod nekih bolesnika se dijagnoza postavlja tek posle primene neinvazivnog 24h ambulatornog monitoringa krvnog pritiska. To se primenjuje kada postoje neuobičajene varijacije krvnog pritiska, za dijagnozu hipertenzije »belog mantila« ili kada postoje znaci i simptomi koji ukazuju da verovatno postoji hipertenzija, ali se ona nije registrovala standardnim metodama. Ako se utvrdi hipertenzija, ona se kontroliše češće, prema rezultatima terapije, a poželjno jednom mesečno.

Ciljne vrednosti arterijskog pritiska

1. Ciljna vrednost sistolnog KP <130 mmHg se preporučuje za većinu pacijenata sa dijabetesom (B, IIa)
2. Individualno podešavanje ciljnih vrednosti KP (više ili niže od preporučenih) može biti odgovarajuće u zavisnosti od karakteristika pacijenta i/ili terapijskog odgovora (A, II)

3. Ciljna vrednost dijastolnog KP u pacijenata sa dijabetesom je <80 mmHg (A, II)

Epidemiološke studije su pokazale da je rizik za KVB u pacijenata sa dijabetesom povišen kada je nivo KP > 115/75 mmHg, dok su randomizovane kliničke studije u pacijenata sa dijabetesom pokazale povoljne efekte (redukcija koronarnih ishemijskih događaja, moždanog udara i nefropatije) od sniženja sistolnog KP na vrednosti <140 mmHg i dijastolnog KP na vrednosti <80 mmHg. Jedina studija koja je ispitivala efikasnost intenzivnog tretmana (sniženje sistolnog AP na vrednosti <120 mmHg) je ACCORD studija gde je ovakav tretman doveo samo do sniženja rizika za moždani udar, ali ne i za druge KV događaje. Međutim, imajući u vidu da ovako niske ciljne vrednosti nisu dovele do povećanja mortaliteta i da su naknadne analize pokazale i korisnost ovih niskih vrednosti u određenim pacijenata (posebno u onih gde nije primenjena intenzivna kontrola glikemije) ciljna vrednost sistolnog KP veća ili manja od 130 mmHg može biti odgovarajuća za određenog pacijenta u zavisnosti od njegovih karakteristika, komorbiditeta ili odgovora na terapiju. Pri tome treba imati u vidu da su studije pokazale da vrednosti sistolnog KP > 140 mmHg povećavaju rizik za KV događaje.

Terapija hipertenzije

- 1. Samo nefarmakološke mere (dijeta radi redukcije prekomerne telesne mase, smanjen unos soli i alkohola, povećanje fizičke aktivnosti) se mogu primenjivati u osoba sa dijabetesom u kojih je vrednost sistolnog KP 130-139 mmHg i dijastolnog KP 80-89 mmHg i to najduže 3 meseca; ukoliko nisu postignute ciljne vrednosti arterijskog pritiska u tom periodu neophodno je primeniti i farmakološke mere. (C, IIb)**
- 2. U pacijenata sa dijabetesom neophodno je započeti primenu farmakoloških mera odmah po postavljanju dijagnoze hipertenzije (ili tokom praćenja) istovremeno sa nefarmakološkim merama, ukoliko su vrednosti sistolnog KP \geq 140 mmHg ili dijastolnog KP \geq 90 mmHg. (A, I)**
- 3. Primena ACE inhibitora ili ARB (blokatora angiotenzin receptora) u obolelih od dijabetesa su lekovi izbora u lečenju arterijske hipertenzije, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lekovima. (A, IIa)**
- 4. Primena više vrsta antihipertenziva (2 ili više lekova u maksimalnim dozama) je često neophodna u pacijenata sa dijabetesom radi postizanja ciljnih vrednosti KP. (A, IIa)**
- 5. Ukoliko se primenom ACE inhibitora/ARB ne postižu ciljne vrednosti KP, lekovi izbora u drugoj liniji su diuretici i blokatori kalcijumskih kanala. (A, II)**
- 6. U pacijenata sa dijabetesom i mikroalbuminurijom savetuje se primena ACE inhibitora/ARB i kada je KP u opsegu visoko normalnih vrednosti zbog izraženog kardio- i renoprotektivnog efekta ovih lekova. (B, I)**
- 7. U trudnica sa dijabetesom ciljna vrednost KP je 110-129/65-79 mmHg. ACE inhibitori i ARB su kontraindikovani u trudnoći. (C, II)**
- 8. Beta blokatori se mogu koristiti u lečenju hipertenzije, posebno kod dijabetičara koji su preležali infarkt ili imaju nestabilnu anginu pectoris. Neophodan je oprez kod bolesnika sa vegetativnom neuropatijom i koji ne prepoznaju hipoglikemije, tada koristiti selektivne beta blokatore. (B, I)**

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

Na osnovu brojnih studija je pokazano da primena ACE inhibitora ili ARB ima veoma povoljne efekte na regulaciju KP, prevenciju i usporavanje razvoja ishemijske bolesti srca, usporavanje razvoja i drugih dijabetesnih komplikacija, pre svega nefropatije i retinopatije, kao i da imaju povoljne efekte na insulinsku senzitivnost pa time i na glikoregulaciju, a za pojedine lekove iz ove grupe je pokazano i da smanjuju rizik za razvoj tipa 2 dijabetesa. Ovi lekovi se mogu kombinovati sa drugim lekovima kao što su diuretici ili blokatori kalcijumskih kanala.

Primena blokatora kalcijumskih kanala se pokazala efikasna u regulaciji AP, a i ne utiču na metabolizam glikoze i lipida. Postoje studije koje ukazuju da ova grupa lekova smanjuje KV morbiditet i mortalitet kod starijih bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i sa sistolnom hipertenzijom. Ovi lekovi se mogu primenjivati kao monoterapija ili u kombinacijama sa drugim antihipertenzivima.

Tiazidni diuretici se kod bolesnika bez dijabetesa široko primenjuju u lečenju hipertenzije. Kod dijabetičara međutim, mogu da pogoršaju insulinsku rezistenciju i imaju negativni efekat na lipidni profil. Sa druge strane, rezultati ADVANCE studije su pokazali da fiksna kombinacija ACE inhibitora i diuretika značajno redukuje rizik za mikro- i makrovaskularne komplikacije, kao i ukupni i KV mortalitet. Postoje preporuke i o upotrebi diuretika kao leka drugog izbora u pacijenata sa dijabetesom (kada se monoterapijom ACE inhibitor ili ARB ne postižu ciljne vrednosti).

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

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

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

4.3.1.2. Dislipidemija

Najčešći poremećaj metabolizma lipoproteina u dijabetesu manifestuje se povišenjem nivoa triglicerida, sniženjem HDL holesterola uz nivo LDL holesterola koji ne mora biti značajno povišen u poređenju sa nedijabetičarima. Međutim, u dijabetesu postoje značajne kvalitativne promene LDL partikula (mali gusti LDL bogat trigliceridima) koje ga čine osetljivim na oksidaciju, čime je i rizik za pojavu ateroskleroze povišen. Imajući u vidu ova saznanja, prema

najnovijim stavovima NCEP ATP-III, dijabetes (i tip 1 i tip 2) predstavlja ekvivalent koronarne bolesti zbog čega je i ciljna vrednost LDL holesterola u ovih pacijenata izuzetno niska.

Preporuke:

Skrining

- 1. U odraslih pacijenata sa dijabetesom preporučuje se određivanje nivoa lipida najmanje jednom godišnje. U osoba sa vrednostima lipida u okviru niskog rizika (LDL < 2,6 mmol/l; HDL > 1,29 mmol/l i trigliceridi < 1,70 mmol/l) kontrola nivoa lipida može se sprovesti jednom u dve godine. (B, I)**

Terapijske preporuke i ciljne vrednosti

Prema najnovijim preporukama Američkog udruženja za dijabetes (American Diabetes Association, ADA) i NCEP primarni terapijski cilj u pacijenata sa dijabetesom je normalizacija nivoa LDL holesterola. Međutim, izbor sekundarnog i tercijarnog cilja se razlikuju prema preporukama ADA i NCEP. Ukoliko je, prema NCEP, postignut primarni cilj (dostignuta ciljna vrednost LDL), a postoji povišen nivo triglicerida ($\geq 2,26$ mmol/l), sekundarni terapijski cilj je normalizacija nivoa non HDL holesterola (0,78 mmol/l više od ciljne vrednosti za LDL, odnosno ciljna vrednost za non HDL treba da bude $\leq 3,37$ mmol/l). Međutim, ADA preporučuje kao sekundarni terapijski cilj povišenje nivoa HDL holesterola. Oba udruženja, i ADA i NCEP, slažu se u izboru tercijarnog cilja – normalizacije nivoa triglicerida. Takođe, i najnovije preporuke Evropskih udruženja kardiologa i udruženja za aterosklerozu (ESC/EAS) izdvajaju nivo LDL kao primarni terapijski cilj, dok su non HDL i apo B sekundarni terapijski cilj u pacijenata sa dijabetesom.

- 1. U pacijenata sa dijabetesom bez KVB primarni terapijski cilj je nivo LDL < 2,6 mmol/l. (A, I)**
- 2. Sekundarni terapijski cilj u ovih pacijenata je non HDL < 3,3 mmol/l i apo B < 1,0 g/L (B, I)**
- 3. Opcionalno, u pacijenata sa dijabetesom i prisutnom KVB ciljna vrednost LDL treba da bude < 1,8 mmol/l. Sekundarni terapijski cilj u ovih pacijenata je non HDL < 2,6 mmol/l i apo B < 0,8 g/L (B, I)**
- 4. U svih pacijenata sa dijabetesom preporučuje se smanjenje nivoa triglicerida na vrednosti < 1,7 mmol/l i povišenje nivoa HDL holesterola na vrednosti > 1,15 mmol/l. U žena ciljna vrednost HDL treba da bude > 1,29 mmol/l. (B, I)**

Tabela 4.3.1.1. Ciljne vrednosti lipida u pacijenata sa dijabetesom

Lipidni parametar	Bez KVB	Sa KVB
LDL-h (mmol/l)	< 2,6	< 1,8 (opciono)
Non HDL-h (mmol/l) *	< 3,3	< 2,6
HDL-h (mmol/l)	> 1,15 (m); > 1,29 (ž)	> 1,15 (m); > 1,29 (ž)

Tg (mmol/l)	< 1,7	< 1,7
Apo B (g/l)	< 1,0	< 0,8

* *Non HDL-h* = ukupan holesterol – HDL-h

5. U pacijenata sa dijabetesom i KVB preporučuje se primena statina, bez obzira na nivo lipida (A, I)
6. U pacijenata sa dijabetesom bez KVB, starijih od 40 godina i koji imaju jedan ili više KV faktora rizika preporučuje se primena terapije statinima (A, II)
7. U pacijenata sa dijabetesom mlađih od 40 godina sa prisutnim drugim KV faktorima rizika u kojih nije postignuta ciljna vrednost LDL adekvatnom izmenom načina života (dijeta + fizička aktivnost) preporučuje se primena farmakoloških mera. (C, I)
8. Ukoliko se primenom maksimalne doze statina (koja se može tolerisati) ne postižu ciljne vrednosti LDL, redukcija nivoa LDL za 30–40% je alternativni terapijski cilj. (A, I)
9. Smanjenje nivoa triglicerida i povišenje nivoa HDL holesterola primenom fibrata je udruženo sa redukcijom kardiovaskularnih događaja u dijabetičara s istovremeno prisutnom KVB, niskim nivoom HDL i skoro normalnim nivoom LDL. (A, II)
10. Kombinovana terapija (statini sa drugim hipolipemicima) može biti neophodna za postizanje preporučenih ciljnih vrednosti lipida, ali do sada nije evaluirana u velikim, dobro dizajniranim studijama u smislu ispitivanja efekta na redukciju KV rizika ili sigurnosti. (C, II)
11. U slučaju značajnije povišenog nivoa triglicerida ($\geq 5,7$ mmol/l), redukcija nivoa triglicerida na vrednosti $<5,7$ mmol/l postaje primarni terapijski cilj radi smanjenja rizika za razvoj akutnog pankreatitisa. (A, I)
12. U svih pacijenata sa tipom 1 dijabetesa i prisutnom mikroalbuminurijom ili nefropatijom preporučuje se primena statina radi smanjenja nivoa LDL (najmanje 30%) bez obzira na bazalni nivo LDL holesterola. (C, I)
13. Statini su kontraindikovani u trudnoći. (B, III)

4.3.1.3. Pušenje

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

Preporuke:

1. Neophodno je savetovati sve pacijente sa dijabetesom o neophodnosti prestanka pušenja. (A, I)
2. Savetovanja i edukacije o prestanku pušenja treba da budu deo rutinske kontrole u pacijenata sa dijabetesom (B, I)

4.3.1.4. Antitrombotična terapija

Preporuke:

1. Razmotriti primenu aspirina (75-162 mg/dan) kao primarnu prevenciju KVB u pacijenata sa tipom 1 i tipom 2 dijabetesa i povišenim KV rizikom: muškarci stariji od 50 god i žene starije od 60 god koji imaju bar jedan KV faktor rizika (pozitivna porodična anamneza za KVB, hipertenzija, pušenje, dislipidemija, albuminurija) (B, II)
2. Aspirin (75-162 mg/dan) se preporučuje u sekundarnoj prevenciji u pacijenata sa dijabetesom i dijagnozom KVB (A, I)
3. Ukoliko postoji alergija na aspirin preporučuje se primena klopidogrela u dozi 75 mg/dan. (A, I)
4. Preporučuje se kombinovana primena aspirina (75-162 mg/dan) i klopidogrela (75 mg/dan) u trajanju od godinu dana nakon akutnog koronarnog sindroma u pacijenata sa dijabetesom. (A, I)
5. Aspirin i antikoagulantna terapija se primenjuje kod dijabetesnih pacijenata sa atrijskom fibrilacijom u cilju prevencije CVI. (C, I)

4.3.2. Ishemijska bolest srca (IBS)

Osnovne karakteristike IBS u dijabetesu su da se javlja u nešto mlađim godinama nego kod nedijabetičara, često se ubrzano pogoršava, a promene na krvnim sudovima smogu biti difuzne. Klinički ne tako retko izostaju klasični anginozni bolovi zbog vegetativne neuropatije. Kao ekvivalenti anginoznih bolova kod dijabetičara se javljaju gušenje ili malaksalost i preznojavaње. Kako kod dijabetičara često postoji i autonomna vegetativna neuropatija kardiovaskularnog sistema, rizik za nastanak brojnih komplikacija je veliki.

Preporuke:

Skrining i dijagnoza

1. U asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom rutinski skrining za IBS se ne preporučuje sve dok su KV faktori rizika pod kontrolom. (A, II)

Rezultati najnovijih randomizovanih, opservacionih i prospektivnih studija nisu pokazali značajnu prednost primene rutinskog skrininga za IBS u asimptomatskih bolesnika sa normalnim EKG nalazom. Naime, ishodi (KV događaji) su bili skoro identični (i u niskom procentu) kada se porede skriningovani i neskriningovani asimptomatski pacijenti sa dijabetesom. U cilju identifikovanja prisustva IBS u asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom i dalje se preporučuje pristup zasnovan na proceni KV rizika kroz detaljno evaluiranje faktora rizika jednom godišnje.

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

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

- 2. U cilju postavljanja dijagnoze IBS u pacijenata sa dijabetesom test opterećenja se sprovodi kada:**
- a. Postoje tipični ili atipični kardijalni simptomi (B, I)**
 - b. Postoje promene na EKG-u u miru (na primer Q zubac) (C, I)**
 - c. Postoji periferna arterijska bolest (C, I)**
 - d. Postoji karotidna bolest, tranzitorni ishemijski atak ili moždani udar (C, I)**

Primarna prevencija IBS u dijabetesu

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

Preporučuje se promena životnog stila (odnosi se tip ishrane, fizičku aktivnost i održavanje telesne težine u poželjnim granicama), prestanak pušenja, kontrola glikemije, nivoa lipida i nivoa krvnog pritiska i primena aspirina.

Specifičnosti terapije IBS u dijabetesu

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

- 1. U pacijenata sa dijabetesom i potvrđenom dijagnozom IBS razmotriti primenu ACE inhibitora (B, I) dok se upotreba aspirina i statina (ukoliko nema kontraindikacija) preporučuje u cilju prevencije novih koronarnih događaja (A, I)**
- 2. U pacijenata sa dijabetesom i preležanim infarktomiokarda preporučuje se upotreba beta blokatora najmanje 2 godine posle koronarnog događaja (B, I)**
- 3. Metformin se može primenjivati u pacijenata sa dijabetesom i srčanom insuficijencijom u uslovima normalne bubrežne funkcije. (C, I)**

Specifičnosti revaskularizacije miokarda kod bolesnika sa dijabetesom

- 1. Kod bolesnika sa dijabetesom i STEMI, primarna perkutana angioplastika je metoda izbora ukoliko može biti izvedena u preporučenom vremenskom okviru. (A, I)**

Upotreba stentova obloženih lekovima je indikovana kako bi se smanjila učestalost restenoze i ponovne revaskularizacije. (A, I)

- 2. Kod bolesnika sa dijabetesom hirurška revaskularizacija ima prednost u odnosu na angioplastiku, ukoliko težina koronarne bolesti opravdava hirurški pristup, a očekivani dobit i dužina trajanja života prevazilaze rizik hirurške intervencije. (B, IIa)**
- 3. Sistematska upotreba GIK-a u toku revaskularizacione terapije u pacijenata sa dijabetesom se ne preporučuje. (B, III)**

Terapija hiperglikemije u akutnom koronarnom sindromu (AKS) kod bolesnika sa dijabetesom

- 1. Odredjivanje nivoa glikemije mora biti deo inicijalne laboratorijske evaluacije u svih pacijenata sa suspektim ili potvrđenim AKS (A, I)**
- 2. Neophodno je održavati nivo glikemije < 11 mmol/l uz izbegavanje hipoglikemija (optimalno glikemija ne bi trebalo da bude < 5 mmol/l) (B, I)**
- 3. Za terapiju hiperglikemije u AKS koristiti insulin intravenski uz podešavanje doze prema skali i odredjivanje nivoa glikemija na 1h. (B, I)**
- 4. Rutinska primena GIK u pacijenata sa AKS se ne preporučuje. (B, III)**

4.3.3. Cerebrovaskularna bolest

Cerebrovaskularne komplikacije u obolelih od dijabetesa predstavljaju vrlo ozbiljno stanje koje može biti fatalno. Na osnovu epidemioloških studija, zaključeno je da je učešće cerebrovaskularnih insulta (CVI) u ukupnom morbiditetu i mortalitetu kod obolelih od dijabetesa veće nego u nedijabetesnoj populaciji, ali da je daleko manje nego IBS ili periferna vaskularna bolest. CVI se češće se javlja u obolelih od tipa 2 dijabetesa. Kod obolelih od tipa 1 dijabetesa CVI je nešto češći u žena, ali ta razlika nije statistički značajna.

Dijagnoza promena u cerebrovaskularnoj funkciji se postavlja na isti način kao u nedijabetičara.

Preporuke:

- 1. Prevencija CVI u obolelih od dijabetesa je korekcija svih faktora rizika za razvoj makrovaskularnih komplikacija. (B, II)**

U dosadašnjim studijama nema čvrstih dokaza da dobra glikoregulacija smanjuje i rizik od CVI. Međutim, u nekim studijama je ukazano da agresivnija redukcija arterijskog pritiska primenom ACE inhibitora ili ARB smanjuje rizik od CVI. Primena statina u bolesnika sa dijabetesom može da smanji rizik od prvog akutnog ishemijskog moždanog udara.

- 2. Terapija promena u cerebrovaskularnom protoku u obolelih od dijabetesa je primena mera koje stabilizuju plak i smanjuju rizik od njegove rupture. (B, I)**

Primena vazodilatatora nema veći značaj, a može naprotiv i da pogorša stanje ukoliko je bolesnik normotenzivan ili hipotenzivan. Primena pentoksifilina teorijski ima smisla ali prospektivni rezultati nisu potvrđeni.

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

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

4.3.4. Periferna vaskularna bolest (PVB)

Dijabetes je najvažniji netraumatski uzrok amputacija skoro u svim zemljama (preko 50% svih netraumatskih amputacija izvršeno je u dijabetičara). Promene se dešavaju na arterijskim krvnim sudovima, ali su takodje prisutne i promene u mikrocirkulaciji. One se najčešće ispoljavaju na stopalu, ali se dešavaju i na krvnim sudovima potkolenice i natkolenice. Promene mogu da postoje na jednoj ili više arterija, a često su i difuzno rasporedjene. U osnovi PVB je posledica formiranja ateromatoznih plakova i medioskleroze, odnosno mediokalcinoze medije arterija.

Kod dijabetičara se istovremeno sa vaskularnim dešavaju promene i na perifernim nervima (senzornim i motornim), ali i na nervima koji regulišu vazodilataciju, vazokonstrikciju i funkciju zbojnih žlezda. Zbog ovakve udruženosti promena, ispoljavanje periferne vaskularne bolesti u dijabetičara je veoma raznovsrno. Ona može da se ispoljava od umerenih tegoba tokom napora do nastanka gangrena. Gangrene su 20-50 puta češće u dijabetičara u odnosu na nedijabetičare. Faktori rizika za razvoj PVB su identični sa onima koji su značajni za razvoj drugih vaskularnih komplikacija.

Preporuke:

- 1. Uklanjanje faktora rizika za PVB može da prevenira pojavu ulceracija, teških infekcija, gangrena i amputacija. Zato se provera faktora rizika vrši najmanje jednom godišnje i neophodna je stalna edukacija bolesnika. (A, I)**
- 2. Skrining za PVB se vrši na nivou primarne zdravstvene zaštite tako što se najmanje jednom godišnje palpiraju pulsevi arterija stopala. (C, I)**
- 3. Dijagnoza PVB se postavlja na primarnom nivou zdravstvene zaštite palpacijom pulsa i doppler pregledom u slučaju nepalpabilnosti pulseva na arterijama stopala. (B, II)**

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

4. **Prevenција PVB je primena svih mera koje smanjuju postojanje svih faktora rizika i u osnovi je ista kao i za IBS (B, I)**
5. **Konzervativna, medikamentna terapija je relativno efikasna samo u početnim stadijima bolesti, a hiruška rekonstrukcija cirkulacije je moguća samo ako su okluzije jasno lokalizovane i to samo na nekoliko mesta. (B, II)**

4.3.5. Dijabetesno stopalo

Ulkusna bolest stopala prethodeća je patologija u 80% amputacija. Sem uticaja na invaliditet dijabetesno stopalo povećava i mortalitetu kod dijabetičara.

Dijabetesno stopalo je posledica neuro-ishemijskih promena koje se povremeno komplikuju još dodatnom infekcijom. Pojava ulceracija na stopalu, zatim nastanak gangrene i posledične amputacije su značajni uzroci morbiditeta i invalidnosti u obolelih od dijabetesa.

Dijabetesno stopalo se klinički manifestuje u vidu: ulceracije (sa infekcijom ili bez nje), tipičnog deformiteta stopala (sve do Charcotove artropatije), pojave hroničnog otoka, ishemičnih promena, pa sve do nastanka nekroze i gangrene.

Preporuke:

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

Faktori rizika za razvoj dijabetesnog stopala su: trajanje dijabetesa preko 10 godina, muški pol, dugotrajno loša glikoregulacija, prisustvo kardiovaskularnih, očnih i bubrežnih komplikacija dijabetesa, alkohol, pušenje, loša edukacija za negu stopala, nošenje neadekvantne obuće i dr.

2. **Prisustvo više faktora rizika za razvoj dijabetesnog stopala povećava verovatnoću da će se javiti kliničke promene. (C, I)**

Dijabetesno stopalo se shematski može podeliti u dva tipa:

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

Tabela 4.3.5.1. Osnovne karakteristike neuropatskog i neuroishemičnog stopala

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

3. **Skrining za otkrivanje osoba sa rizikom da razviju dijabetesno stopalo vrši se na primarnom nivou zdravstvene zaštite obaveznim pregledom najmanje jednom godišnje. (A, I)**
4. **Dijagnoza dijabetesnog stopala se postavlja na primarnom nivou zdravstvene zaštite na osnovu standardnog pregleda stopala, često u odsustvu tegoba u bolesnika. (C, I)**
5. **Prevenција razvoja dijabetesnog stopala se vrši kod svih dijabetičara a posebno u osoba sa povećanim rizikom za razvoj ove bolesti primenom svih mera edukacije oko nege stopala, zaštite stopala od povredjivanja, ranog i pravilnog lečenja svih ozleda i lečenjem PVB. (B, I)**
6. **Novootkrivena ulkusna bolest stopala zahteva hospitalizaciju. Lečenje dijabetesnog stopala je timsko i zahteva konsultacije dijabetologa, vaskularnog i ortopedskog hirurga i neurologa. Nastavak lečenja je na primarnom nivou u specijalizovanim ambulantom. (C, I)**

Adekvatno, a što jednostavnije rasterećenje stopala ima zadatak da rastereti ugroženo područje uz raspoređivanje pritiska ravnomerno na ostale delove stopala je prvi korak u lečenju dijabetesnog stopala. Injiciranje tečnog silikona u potkožno tkivo, na onim mestima gde su koštane prominencije i povećan pritisak (npr. glavice metatarzalnih kostiju ili gde su već formirani kalusi) ima zadatak da smanji pritisak na tkivo i spreči pojavu ulceracije. Ispitivanja su još u toku.

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

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

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

Konzervativno lečenje neuropatske osteoartropatije (Charcotove artropatije) podrazumeva rasterećenje stopala i antiinflamatornu terapiju u akutnoj fazi. Ako se razvije hronična faza terapija je kompleksna i podrazumeva rasterećenje stopala, nošenje odgovarajuće obuće formirane prema obliku stopala ("kalup-odlivak"), a u obzir dolazi i hirurški tretman.

4.4. DIJABETESNE NEUROPATIJE

4.4. 1. Polineuropatija

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

Opšte preporuke:

1. **Kod svih pacijenata uraditi skrining za distalnu simetričnu polineuropatiju (DPN) u vreme postavljanja dijagnoze tipa 2 dijabetesa, i 5 godina nakon postavljanja dijagnoze tipa 1 dijabetesa, a zatim barem jednom godišnje, korišćenjem jednostavnih kliničkih testova. (A, I)**
2. **Elektrofiziološki testovi su retko potrebni, izuzev u situacijama kada je kliničko ispoljavanje neuropatije atipično. (B, II)**
3. **Skrining znakova i simptoma kardiovaskularne autonomne neuropatije bi trebalo učiniti u vreme dijagnostikovanja tipa 2 dijabetesa i 5 godina po postavljanju dijagnoze tipa 1 dijabetesa. Specifični testovi su retko neophodni i ne utiču bitnije na ishod lečenja. (C, II)**
4. **Preporučuje se primena lekova za ublažavanje specifičnih simptoma bolne DPN i autonomne neuropatije, s obzirom da popravljaju kvalitet života pacijenta. (C, II)**

Skrining i dijagnostikovanje DPN

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

Neosetljivost na 10 g monofilamente i smanjena vibratorna percepcija predviđa pojavu ulkusa stopala.

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

Terapija DPN

1. **Prvi cilj je postizanje optimalne glikemijske kontrole bez oscilacija glikemija. (A,II)**
2. **Kod bolne DPN farmakološka terapija obuhvata: korišćenje antidepresiva, uključujući triciklične, duloksetin i venlafaksin bi trebalo razmotriti u terapiji pacijenata sa bolnom DPN (B, I), antikonvulzivi, uključujući pregabalin i gabapentin (B, I), a primenu opijatnih analgetika u kombinaciji sa gabapentinom bi trebalo razmotriti u terapiji pacijenata sa bolnom DPN koja se ne može kontrolisati monoterapijom. (B, II)**

4.4.2. Autonomna neuropatija

Glavne kliničke manifestacije dijabetesne autonomne neuropatije su: tahikardija u miru, intolerancija fizičke aktivnosti, ortostatska hipotenzija, opstipacija, gastropareza, erektilna disfunkcija, sudomotorna disfunkcija, poremećena neurovaskularna funkcija, i potencijalna autonomna insuficijencija u odgovoru na hipoglikemiju.

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

Gastrointestinalna neuropatija podrazumeva postojanje: ezofagealne enteropatije, gastropareze, opstipacije, dijareje, fekalne inkontinencije. Na postojanje gastropareze treba posumnjati kod pacijenata sa neadekvatnom glikoregulacijom i simptomima od strane gornjih partija gastrointestinalnog trakta bez drugog jasnog uzroka. Evaluacija gastričnog pražnjenja korišćenjem scintigrafije se preporučuje ukoliko simptomi upućuju na postojanje gastropareze, ali test uglavnom slabo korelira sa simptomima.

Preporuke:

- 1. Kod muškaraca dijabetesna autonomna neuropatija može uzrokovati erektilnu disfunkciju (ED) i/ili retrogradnu ejakulaciju. Svi muškarci sa dijabetesom bi trebalo da budu redovno podvrgnuti skriningu za ED. (B, II)**
- 2. Evaluaciju funkcije mokraćne bešike bi trebalo raditi kod osoba sa rekurentnim infekcijama urinarnog trakta, pijelonefritisom, inkontinencijom ili palpabilnom mokraćnom bešikom. (B, II)**

Terapija autonomne neuropatije

Simptomi gastropareze se mogu popraviti izmenama dijetetskog režima i primenom prokinetika kao što su metoklopramid ili eritromicin. Terapija ED obuhvata primenu inhibitora fosfodiesteraze tip 5 (PDE5), primenu prostaglandina intrakorporalno ili intraureteralno, primenu vakum aparata ili penilnih proteza.

Preporuke:

- 1. Ukoliko nema kontraindikacija PDE5 inhibitor bi trebalo koristiti kao prvu liniju terapije muškaraca sa dijabetesnom ED. (A, II)**
- 2. Kod muškaraca sa dijabetesnom ED koji ne reaguju na PDE5 terapiju trebalo bi ispitati postojanje hipogonadizma. (C, I)**
- 3. Muškarce sa dijabetesom i ED koji žele potomstvo trebalo bi uputiti stručnjacima koji se bave problemom ejakulatorne disfunkcije. (C, II)**

4.5. Druga hronična oboljenja povezana sa dijabetesom

4.5.1. Infekcije

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

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

4.5.1.1. Urinarne infekcije

Cistitis

Cistitis može biti asimptomatski ili simptomatski, a postoji sklonost ka recidivima. Ascendentna infekcija sa pijelonefritsom u ovoj populaciji je ozbiljnija nego u nedijabetesnoj populaciji jer može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Redak oblik je emfizematozni cistitis (vidi se i na nativnom Rtg snimku). Dijagnoza se postavlja na osnovu karakterističnih dizuričnih simptoma, a u mokraći se nalazi pozitivan citološki i bakteriološki nalaz.

Preporuke:

- 1. Lečenje započeti odmah po dijagnostikovanju, bez obzira da li su simptomi prisutni ili ne (asimptomatska bakteriurija), da bi se sprečilo pogoršanje glikoregulacije i ascendiranje infekcije. (A, II)**

Nekomplikovan cistitis može da se leči oralnom primenom antibiotika uz ponavljane preglede urinokulture i antibiograma. Lečenje je duže nego u nedijabetesnih osoba i treba ga sprovesti sve dok se ne dobije potvrda da je infekcija eradikirana. Recidivišuće infekcije pobuđuju sumnju na postojanje urolitijaze, anatomske anomalije ili distendiranu "neuropatsku" bešiku. U ovim slučajevima treba načiniti ultrasonografski pregled bubrega i mokraćne bešike (pre i posle mokrenja uz merenje rezidualnog urina).

Pijelonefritis

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

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

Papilarna nekroza

Retka, ali opasna komplikacija pijelonefritisa, koja dovodi do razaranja renalne papile i moguće akutne bubrežne insuficijencije. Dijagnoza se postavlja UZ ili CT pregledom. Konvencionalnu i.v. urografiju ne primenjavati jer i.v. dato kontrastno sredstvo može pogoršati bubrežnu funkciju. Terapija je energična, parenteralna antibiotska uz praćenje bubrežne funkcije.

Perinefritički apsces

Teška komplikacija pijelonefritisa, koja se češće javlja u dijabetesnoj nego u drugoj polupaciji. Dijagnoza se postavlja pomoću UZ i CT pregleda. Promptna, parenteralna i energična antibiotska terapija, a po potrebi i hirurška drenaža, obično dovode do izlečenja.

4.5.1.2. Gljivične mukokutane infekcije

Posebno je česta pojava *kandidijaze* perineuma i vulvovaginitis, naročito u fazi loše glikoregulacije. Dijagnoza se postavlja na osnovu karakterističnih simptoma (svrab i vaginalna sekrecija) uz pregled vaginalnog sekreta i nalaz kandidijaze.

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

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

4.5.1.3. Infekcije respiratornog trakta

Bakterijska pneumonija

Češće se javlja u dijabetičara i može dovesti do ketoacidoze. Uz uobičajene mikroorganizme (*Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*) kao uzročnici mogu biti i *Staphylococcus aureus* i *Klebsiella species*, pa i *Escherichia coli*. Postoji mogućnost apscediranja. U početku, do izolovanja i potvrde uzročnika, daju se parenteralno velike doze antibiotika širokog spektra, a potom prema bakteriološkom nalazu, dovoljno dugo do eradikacije procesa.

Tuberkuloza

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

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

4.5.1.4. Infekcije gastrointestinalnog trakta

Emfizematozni holecistitis

Retka, ali veoma ozbiljna infekcija mešanom bakterijskom florom (aerobima i anaerobima) uz mogućnost nastanka gasne gangrene i perforacije žučne kesice, karakteristična je za dijabetičare. Rana dijagnoza (US, nativan Rtg snimak), rana i energična antibiotska i hirurška terapija spasavaju pacijentu život.

4.5.1.5. Infekcije mekih tkiva i kosti

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

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

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

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

Rinocerebralna mukomikoza zahvata sinuse i često se širi na orbitu, lobanju i na mozak. Može se proširiti i na pluća izazivajući pneumoniju. Izazivaju je ubikvitarni saprofiti u imunokompromitovanih osoba. Dijagnoza podrazumeva primenu i biopsije tkiva gde se nalaze karakteristične hife. Lečenje podrazumeva primenu sistemske terapije Amfotericina B i hirurški debridman. Smrtnost je do 50%.

4.5.1.6. Hepatitis i dijabetes

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

4.5.2 Kožna oboljenja

Necrobiosis lipoidica diabetorum je uzrokovana hijalinom degeneracijom kolagena, a najčešće je lokalizovana u predelu ispred tibija. U ranoj fazi pojave donekle može biti korisna lokalna primena kortikosteroida.

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

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

4.5.3. Koštano-mišićna oboljenja

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

O dijabetesnoj osteoartropatiji videti poglavlje o dijabetesnom stopalu.

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

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

Sve pomenute koštano-zglobne promene su rezistentne na terapiju i prevencija je u prvom planu (kvalitetno lečenje dijabetesa i dobra glikoregulacija). Dijabetes i reumatoidni artritis mogu češće da se javljaju zajedno. Mogu ih povezivati neki zajednički nasledno-imunološki činioci.

5. DIJABETES MELITUS KOD DECE I OMLADINE

5.1. Epidemiološki podaci

Tip 1 dijabetesa melitusa

Tip 1 dijabetesa melitusa (T1DM) je jedno od najčešćih hroničnih oboljenja kod dece i mladih osoba (adolescenata). Godišnja incidencija T1DM kod dece uzrasta 0 – 14 godina u različitim zemljama Evrope kreće se u širokom rasponu od 3,2/100.000 u Makedoniji do 64,2/100.000 u Finskoj, a u Srbiji iznosi 14,8/100.000. Godišnje u Srbiji u toj uzrasnoj grupi od T1DM oboli 130 – 160 dece i mladih. U mnogim krajevima sveta godišnji porast učestalosti ove bolesti u detinjstvu iznosi 3 – 5%.² I u našoj zemlji tokom protekle dve-tri decenije zapaža se porast učestalosti dijabetesa i posebno je izražen u grupi male i predškolske dece. Bolest je podjednako zastupljena kod dece oba pola. Retka je kod dece mlađe od 12 meseci. Njena učestalost raste uporedo s uzrastom tako da se najviša incidencija registruje u doba puberteta, odnosno od 10. do 14. godine života.

Pored T1DM, od koga boluje više od 90% osoba sa šećernom bolešću mladih od 25 godina, sve češće se prepoznaju i drugi tipovi bolesti, uključujući nasledne monogenske oblike, dijabetes melitus u okviru cistične fibroze, tip 2 dijabetesa, kao i drugi sindromi insulinske rezistencije.

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

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

Dijabetes melitus kod bolesnika sa cističnom fibrozom

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

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

5.2. Dijagnoza i početak lečenja tipa 1 dijabetesa melitusa

- 2. Gubitak u težini, izražena žeđ ili učestalo mokrenje kod deteta ili mlade osobe zahteva neodložno merenje koncentracije glikoze u krvi i urinu. (B, I)**

Kod većine dece i mladih osoba T1DM se ispoljava akutnom pojavom klasičnih simptoma bolesti u vidu žeđi, polidipsije, poliurije i gubitka u težini. Kod manjeg broja dece bolest ima sporiji početak sa simptomima koji traju nekoliko meseci.

Za potvrdu dijagnoze dovoljni su nalazi:

- hiperglikemije (koncentracija glukoze u krvi $\geq 11,1$ mmol/L; odnosno 200 mg/dL) u najmanje dva odvojena merenja bez obzira na to kada je unet prethodni obrok,
- hiperglikemije posle gladovanja (najmanje 8 časova posle poslednjeg kalorijskog obroka $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl))
- izražene glikozurije (>55 mmol/L; odnosno 1,0 g%),
- ketonurije
- HbA1c $>6,5\%$.

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

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

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

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

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

5.3. Trajno lečenje i praćenje bolesnika

Ciljevi terapije

Dugoročni ciljevi lečenja dijabetesa u detinjstvu i adolescenciji obuhvataju:

- trajno odsustvo simptoma dijabetesa kao što su polidipsija, poliurija i polifagija,
- prevenciju dijabetesne ketoacidoze i hipoglikemije,
- normalan rast i polno sazrevanje uz sprečavanje gojaznosti,

- normalan emocionalni razvoj, dobar kvalitet života, ali usklađen s ograničenjima koja uslovljava priroda i način lečenja bolesti,
- prevenciju ili otkrivanje hroničnih komplikacija u ranom stadijumu razvoja,
- rano otkrivanje udruženih bolesti kao što su bolesti tiroidne žlezde, celijakija i poremećaji ishrane psihogenog porekla.

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

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

Edukacija

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

Ostvarivanje izloženih ciljeva terapije tesno je povezano sa kvalitetom edukacije bolesnika i njegovih roditelja. Prva faza edukacije počinje prilikom prvog boravka deteta u bolnici, a nastavlja se posle otpusta iz bolnice kroz redovne ambulantne preglede, u udruženjima dece i roditelja, letnjim kampovima i vršnjačkim grupama. Svaki bolesnik s novootkrivenim dijabetesom treba obavezno da dobije pismeno uputstvo o osnovnim principima lečenja insulino-zavisnog dijabetesa melitusa. Edukacija se sprovodi ili pojedinačno sa svakim detetom ili u grupnom radu sa roditeljima i obolelom decom i podrazumeva sledeće aktivnosti i postupke:

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

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

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

Terapija insulinom

Lečenje dijabetesa tipa 1 kod dece počinje se **humanim insulinima** pakovanih u insulinske karpule uz primenu odgovarajućih pen-brizgalica. U slučaju nedovoljno dobre glikemijske kontrole kod dece i adolescenata se u cilju poboljšanja prandijalne glikemijske kontrole mogu primeniti insulinski analozi sa brzim delovanjem ili u cilju poboljšanja preprandijalne glikemijske kontrole analozi insulina sa produženim delovanjem.

7. Nesposobnost ili nespремnost bolesnika da prihvati predložene terapijske mere uvek rezultuje neuspehom u postizanju postavljenih terapijskih ciljeva. (C, II)

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

Konvencionalna insulinska terapija – Tokom faze remisije bolesti i kod pojedinih bolesnika mlađeg uzrasta, jedna injekcija insulina može biti dovoljna za održavanje stabilnih nivoa šećera u krvi tokom celog dana. Kod većine dece i adolescenata neophodno je da se insulin daje u najmanje dve injekcije tokom dana. Ipak, na tom režimu terapije insulinom stabilna glikemijska kontrola ne može se postići kod svih bolesnika dečijeg i adolescentnog uzrasta. Da bi se potrebe za insulinom zadovoljile tokom celog dana, obično je neophodno da se u jutarnjoj, a često i u večernjoj injekciji istovremeno primeni insulin sa kratkim i insulin sa srednje-dugim delovanjem. Odvojeno doziranje dve vrste insulina ima prednosti nad pripremljenim („fiksni“) mešavinama insulina u pen-injektorima („karpulama“) jer omogućava nezavisno menjanje doza pojedinih tipova insulina.

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

8. Sprovođenje intenzivirane insulinske terapije zahteva da se bolesnik pridržava zadatih uputstava i zato njena primena daje zadovoljavajuće rezultate samo kod pojedinačnih bolesnika mlađih od 10-12 godina. (C, II)

Važno je da se istakne, da se poboljšanje glikemijske kontrole sa povećanjem broja injekcija može postići samo uz odgovarajuću edukaciju, usklađivanje plana ishrane i fizičke aktivnosti,

svakodnevno praćenje glikemije pre i posle obroka uz česte konsultacije sa terapijskim timom. Intenzivirana insulinska terapija kod nedovoljno edukovanih bolesnika i roditelja može povećati rizik za hipoglikemije.

Sredstva neophodna za sprovođenje optimalne insulinske terapije

- *Insulin* – humani ili preparati insulinskih analoga sa iglama odgovarajuće dužine.
- *Sredstva za merenje glikoze u kapilarnoj krvi* (glukometri i odgovarajuće trake), i
- *Trake za merenje glikoze i ketona u urinu.*

Ishrana

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

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

Fizička aktivnost

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

Nadzor bolesnika i nadzor metaboličke kontrole

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

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

- rasta, pubertetskog razvoja, stepena edukovanosti i psihosocijalnih promena,
- tehnike davanja i izgleda mesta injekcija,
- uspešnosti glikemijske kontrole,

- preporuka u ishrani i njihovog sprovođenja,
- kao i ranog otkrivanja udruženih bolesti i poremećaja (struma/tiroidni poremećaji, celijakija, promene na koži),
- kasnih komplikacija bolesti

a. Samokontrola glikemije.

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

11. Česta samokontrola glikoze u krvi je jedini metod koji omogućuje postizanje optimalne metaboličke kontrole, posebno kod dece na režimu intenzivirane insulinske terapije. (B, I)

b. Glikoza u urinu.

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

c. Ketoni u urinu.

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

d. Glikozilisani hemoglobin.

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

12. Merenje koncentracije HbA1c treba da se obavlja najmanje četiri puta, a kod manje dece i šest puta godišnje. (B, II)

5.4. Rano otkrivanje i praćenje razvoja mikrovaskularnih komplikacija

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

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

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

14. Skrining na mikrovaskularne komplikacije dijabetesa počinje se:

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

Obavezne procedure za rano otkrivanje mikroangiopatskih komplikacija obuhvataju:

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

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

Način organizacije zdravstvene delatnosti u oblasti zdravstvene zaštite dece i omladine obolele od dijabetesa na teritoriji Srbije uslovljen je kako učestalošću bolesti i zahtevima u toku lečenja, tako i postojećom mrežom ustanova za zdravstvenu zaštitu dece i omladine. Osnovnu zdravstvenu, kao i neophodne usluge iz specifične zdravstvene zaštite, pružaju pedijatri u predškolskim i školskim dispanzerima. Sadržaj rada je prikazan na tabeli 1.

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

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

od dijabetesa iz pedijatrijske u internističku službu, c. korišćenje savremenih terapijskih dostignuća.

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

Primarni nivo: Dom zdravlja – predškolski i školski dispanzer
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dijagnostika dijabetesa: anamneza, klinički pregled, glukoza u krvi, glukoza i ketoni u urinu, 2. Prijava novootkrivenog bolesnika, 3. Obezbeđivanje potpune zdravstvene zaštite dece i omladine obolele od dijabetesa (vakcinacije, stomatološka zaštita, sistematski pregledi, lečenje infekcija), 4. Nadzor nad parametarima dobre kontrole dijabetesa (TM i TV, krvni pritisak, klinički pregled, glikoza u krvi, lipidni status, urin na glikozu, aceton i belančevine), 5. Početno lečenje hitnih stanja (ketoacidoza, hipoglikemija) i transport bolesnika u odsek ili odeljenje za dijabetes.
Sekundarni nivo: Odsek za decu i omladinu
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hospitalizacija i potvrda dijagnoze dijabetesa: anamneza i klinički pregled, glukoza u krvi, OGTT, urin na glukozu i ketone, elektroliti i acidobazno stanje u krvi, holesterol i trigliceridi. 2. Edukacija roditelja i dece o postupcima u kontroli i vođenju bolesti. 3. Primena optimalne insulinske terapije. 4. Poliklinička kontrola i praćenje bolesnika sa dijabetesom (praćenje metaboličkog stanja - HbA1c, otkrivanje komplikacija – pregled očnog dna, merenje mikroalbuminurije, praćenje rasta i razvoja, davanje saveta u pogledu ishrane). 5. Lečenje akutnih komplikacija dijabetesa (ketoacidoza, hipoglikemija). 6. Vođenje medicinske evidencije i podataka zdravstvene statistike. 7. Saradnja sa drugim regionalnim odsecima i odgovarajućim institucijama na republičkom nivou. 8. Stručno usavršavanje za zdravstvene radnike sa srednjom, višom i visokom stručnom spremom 9. Angažovanje u rešavanju socijalnih i psiholoških problema dece i porodica sa dijabetesom.
Tercijarni nivo: Endokrinološko-dijabetološko odeljenje
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dijagnostika dijabetesa – pored dijagnostičkih postupaka predviđenih za drugi nivo sprovodi: <ul style="list-style-type: none"> • oralni i intravenski GTT s insulinemijom; • bazalni ili glukagonom stimulisani C-peptid; • određivanje drugih hormona u krvi; • određivanje piruvata i laktata; • specifična imunološka ispitivanja. 2. Lečenje komplikovanih oblika dijabetesa - dijabetes udružen s oboljenjima drugih organa. 3. Lečenje složenih akutnih komplikacija dijabetesa (teške hipoglikemije i ketoacidoze). 4. Poliklinički pregledi i praćenje dece sa dugotrajnim dijabetesom, prevencija i ispitivanje i lečenje posledica loše regulisanog dijabetesa na mentalni, polni i emocionalni razvoj obolele dece. 5. Prevencija, ispitivanje i lečenje hroničnih komplikacija dijabetesa. <ul style="list-style-type: none"> • retinopatija (visus, pregled očnog – fotografisanje, fluoresceinska angiografija); • nefropatije (specijalizovana funkcionalna ispitivanja, ultrazvučni pregled, mikroalbuminurija,

- biopsija – patohistološki pregled);
 - polineuropatija – brzina nervnog provođenja;
 - neurološka ispitivanja (EEG);
 - makroangiopatija – Doppler krvnih sudova;
 - dermatološke komplikacije.
6. Multidisciplinarni pristup s odgovarajućim ustanovama u ispitivanju i lečenju bolesnika:
 - ginekološko-akušerski problemi devojaka (planiranje porodice);
 - problemi vezani za hroničnu nefropatiju (primena hemodijalize, transplantacija);
 - primena najsavremenijih metoda lečenja retinopatije (fotokoagulacija laserom);
 - primena savremenih metoda lečenja polineuropatije.
 6. Naučno-istraživački rad
 7. Stručna i metodološka pomoć i stručni nadzor odseka za dijabetes.
 8. Nastavna delatnost za učenike i studente srednjih i viših medicinskih škola, studente medicine, lekare na specijalizaciji iz pedijatrije, studente posle diplomске nastave iz endokrinologije.
 9. Obezbeđivanje stručne literature.

6. DIJABETES U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Proces starenja je praćen progresivnim rastom glikemije i češćom pojavom dijabetesa. Posle 65. godine života dijabetes je prisutan u oko 20% populacije tako da predstavlja značajan zdravstveni i socijalno-medicinski problem. Starenjem populacije očekuje se da će problem dijabetesa biti sve veći. U starijih osoba sa dijabetesom veća je učestalost funkcionalnih invalidnosti i komorbiditeta (hipertenzija, KVB, CVI, depresivna stanja, oštećenja kognitivne funkcije, inkontinencija i dr) u poredjenju sa osobama bez dijabetesa iste životne dobi što značajno komplikuje terapijski pristup.

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

Postoji svega nekoliko dugotrajnih studija u starijih osoba koje su pokazale korist intenzivne kontrole glikemije, krvnog pritiska i nivoa lipida. Iako je kontrola hiperglikemije značajna u starijih osoba sa dijabetesom, pokazalo se da je veća redukcija morbiditeta i mortaliteta postignuta boljom kontrolom KV faktora rizika nego striktnom metaboličkom kontrolom dijabetesa. U dve velike prospektivne studije je pokazana korist od striktno kontrole arterijskog pritiska, ali značajno manje dokaza postoji za efekat primene striktno kontrole lipida ili upotrebu aspirina u ovom životnom dobu.

Preporuke:

1. Starije osobe sa dijabetesom koje su funkcionalno i kognitivno očuvane i imaju značajan očekivani životni vek treba lečiti prema postavljenim ciljevima kao za mlađe odrasle osobe. (C, I)
2. U starijih osoba sa komorbiditetima, bez funkcionalne i/ili kognitivne očuvanosti, sa kraćim očekivanim trajanjem života ne treba insistirati na striktnoj glikoregulaciji (individualizovati ciljeve), ali u svih izbegavati simptomatsku hiperglikemiju koja vodi povećanom riziku od akutnih komplikacija. (C, I)
3. U svih starijih osoba tretirati KV faktore rizika uz razmatranje koristi za individualnog pacijenta. Terapija hipertenzije indikovana je u svih starijih osoba, a terapiju hipolipemicima i aspirinom je neophodno prilagoditi na osnovu procene očekivanog životnog veka (ako je podjednak vremenskom okviru u studijama primarne i sekundarne prevencije). (B, II)
4. Preporučuje se skrining dijabetesnih komplikacija u ovih osoba, a posebno obratiti pažnju na komplikacije koje mogu biti uzrok funkcionalnog oštećenja. (C, I)
5. U starijih osoba sa dijabetesom preparate sulfonilureje (SU) upotrebljavati oprezno zbog povećanog rizika za hipoglikemije sa godinama starosti. (C, II)
6. Početna doza SU treba da bude polovina doze SU za odrasle osobe mlađe životne dobi, a početnu dozu sporije titrirati. (C, II)
7. Preporučuje se upotreba gliklazida, gliklazida MR (B, II) i glimepirida (B, IIa) u starijih osoba sa dijabetesom zbog manjeg rizika od hipolikemija.
8. Prednost se daje upotrebi fiksnih mešavina insulina korišćenjem pen brizgalica zbog smanjenja mogućnosti greške pri aplikaciji insulina u kod osoba starije životne dobi. (B, II)

7. DIJABETES I TRUDNOĆA

Uvod

Poznato je da je nezadovoljavajuća metabolička kontrola dijabetesa u trudnoći nedvosmisleno povezana sa povišenim rizikom za pojavu neželjenih ishoda kako za majku, tako i za novorođenče. U tom smislu, striktna metabolička kontrola ima veliki značaj za tok i ishod trudnoće kako u gestacijskom dijabetesu (GD) tako i kada je trudnoća komplikovana prethodno postojećim tipom 1 dijabetesa (T1D) ili tipom 2 dijabetesa (T2D).

GD se već duži niz godina definiše kao bilo koji stepen poremećaja tolerancije glikoze koji je prvi put otkriven u trudnoći. Prevalencija GD značajno varira od 1 do 14 %, u zavisnosti od ispitivane populacije. Faktori rizika za ispoljavanje GD su starija životna dob trudnice, pozitivna porodična anamneza za dijabetes, gojaznost i ishrana bogata zasićenim mastima.

7.1. Gestacijski dijabetes

Skrining i dijagnoza gestacijskog dijabetesa

ADA je 2012. godine revidirala preporuke za postavljanje dijagnoze GD. U tom smislu sada su usaglašeni kriterijumi ADA i International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), internacionalne grupe sa predstavnicima iz različitih udruženja za dijabetes i akušerstvo. Smatra se da će ovi novi kriterijumi značajno povećati prevalenciju GD, primarno zbog toga što je dovoljna samo jedna glikemija iz 2h OGTT da bude veća od granične da bi se postavila dijagnoza GD, a ne dve vrednosti, kako je bila prethodna preporuka.

Preporuke:

- 1. Sve žene bez ranije postavljene dijagnoze dijabetesa je potrebno testirati između 24. i 28. nedelje gestacije. (B, IIa)**
- 2. Novi dijagnostički kriterijumi za dijagnozu GD, zasnivaju se na vrednostima glikemija naše, nakon 1h i 2h u toku oralnog testa tolerancije na glukozu (OGTT) sa 75 g glukoze (Tabela 7.1.1). (B, IIa)**
- 3. Retestirati žene sa dijagnozom GD, 6 -12 nedelja nakon porođaja. (C, IIa)**
- 4. Kod žena koje su imale GD postoji opravdani rizik za razvoj dijabetesa u toku života, i u tom smislu ih treba testirati svake 3 godine. (B, IIa)**
- 5. Ukoliko se ženama sa istorijom GD otkrije predijabetes, savetuje se promena životnog stila ili metformin kao prevencija dijabetesa. (A, IIa)**

Tabela 7.1.1. Skrining i dijagnoza GD

-
- Uraditi **2h OGTT sa 75 gr glukoze**, merenje glikemije se sprovodi nakon 1h i 2h od unete glukoze **u 24-28 nedelji trudnoće** kod žena bez ranije postavljene dijagnoze GD.
 - Testiranje se obavlja našte, nakon 8h gladovanja
 - Kriterijumi za postavljanje dijagnoze GD (samo 1 glikemija \geq od navedenih vrednosti):
 - **glikemija našte** $\geq 5,1$ mmol/l
 - **glikemija nakon 1h** ≥ 10 mmol/l
 - **glikemija nakon 2h** $\geq 8,5$ mmol/l
-

Terapija i ciljne vrednosti glikemije u žena sa GD

Preporuke:

1. Ciljne vrednosti glikemije: (A, IIa)

- **našte** $< 5,3$ mmol/l,
- **1-h postprandijalno** $< 7,8$ mmol/l, i/ili
- **2-h postprandijalno** $< 6,7$ mmol/l.

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

7.2. Trudnoća u uslovima prethodno postojećeg dijabetesa

Prema aktuelnim podacima smatra se da 0,5-0,75 % trudnica ima T1D. Istovremeno je pokazano da žene obolele od T1D imaju veći rizik za spontani pobačaj, prevremeni porođaj, perinatalnu smrtnost, fetalnu makrozomiju i kongenitalne malformacije. Sa druge strane, T2D je značajno učestaliji u poređenju sa T1D pre trudnoće, a rezultati novijih studija su istakli značajno veći perinatalni mortalitet u trudnica sa T2D u poređenju sa T1D kao i da u tom smislu značajnu ulogu igraju starija životna dob, gojaznost, i pripadnost određenim etničkim manjinama. Pokazano je da u žena sa T1D, analizom loših ishoda trudnoće, dominiraju kongenitalne malformacije i preveremeni porođaji, pri čemu su u T2D najčešće komplikacije u trudnoći odnose na mrtvorodenost i kongenitalne malformacije.

Preporuke:

1. U periodu prekonceptije, preporučeni optimalni nivo za HbA1c: 6,1-7,0%. (A, IIa)

2. Tokom trudnoće, potrebno je određivati nivo HbA1c svakih 4-8 nedelja, glikemiju našte svakodnevno i/ili postprandijalne glikemije najmanje 2-3 puta dnevno. (B, IIa)

3. Ciljne vrednosti parametara metaboličke kontrole tokom trudnoće u žena obolelih od T1D ili T2D su: (A, IIa)

- HbA1c: <6,0%
- glikemija našte, pre obroka, pred spavanje i u toku noći: 3,3-5,4 mmol/l
- maksimalna postprandijalna glikemija: 5,4-7,1 mmol/l

Terapija T1D i T2D u trudnoći

Preporuke:

- 1. Terapija izbora u T1D i trudnoći je konvencionalna intenzivirana insulinska terapija, kratkododelujući insulin humani ili analog pred obroke i srednjedugodelujući humani insulin pred spavanje. (A, I)**
- 2. Terapija subkutanom insulinskom infuzijom uz pomoć spoljne portabilne insulinske pumpe se savetuje u komplikovanim slučajevima kada nije bilo moguće postići optimalnu metaboličku kontrolu konvencionalnom intenziviranom terapijom pri čemu se koristi kratkododelujući insulinski analog. (B, IIa)**
- 3. Insulinska terapija je terapija izbora i u trudnica sa T2D. (A, IIa)**
- 4. Terapija peroralnim antihyperglikemicima je indikovana samo u selektovanih bolesnica koje odbijaju ili ne tolerišu insulinsku terapiju. Metformin se može koristiti kao dodatak insulinskoj terapiji u prekonceptijskom ili gestacijskom periodu u prvom trimestru trudnoće, u bolesnica sa GD i prethodno dijagnostikovanom T2D. Primena drugih peroralnih antihyperglikemika se za sada ne preporučuje u trudnoći. (B, IIb)**

8. HIRURŠKA INTERVENCIJA I DIJABETES

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

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

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

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

Preporuke:

1. U pacijenata sa dijabetesom, u periodu pre hirurške intervencije treba preduzeti mere prema sledećim preporukama (B, I)

Tabela 8.1. Priprema za hiruršku intervenciju u pacijenata sa dijabetesom

Stanje glikoregulacije:

- Poželjne vrednosti: glikemija našte < 10 mmol/L, postprandijalno < 13 mmol/L
HbA1c < 9%
- Odložiti intervenciju: glikemija našte > 17 mmol/L

Stanje kasnih komplikacija:

- Nefropatija
- Ishemijska bolest srca
- Retinopatija
- Neuropatija (autonomna)

2. U pacijenata sa dijabetesom, u toku hirurške intervencije treba preduzeti mere prema sledećim preporukama (B, I)

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

Pristup terapiji u toku hirurške intervencije

- Kontrola glikemija svakih 30 minuta uz modifikaciju insulina (brzodelujući insulin u infuzionoj pumpi) prema algoritmu:

<i>Glikemija (mmol/L)</i>	<i>Insulin (jed/h)</i>
< 4,0	Stop ili 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	6
> 20,0	konsultacija specijaliste

- Nadoknada tečnosti i elektrolita: 5-10% glukoza + 0.15% KCl brzinom 125 ml/h uz 0,9% NaCl varijabilnom brzinom radi korekcije hiponatermije ili 0,9% NaCl + 5% glukoza + 0.15% KCl brzinom 83-125 ml/h
- Ciljne vrednosti glikemije u toku intervencije: 6-10 mmol/l (prihvatljivo 4-12 mmol/l)
- U pacijenata sa tipom 2 dijabetesa u stanju zadovoljavajuće glikoregulacije na nemedikamentnoj terapiji ili na terapiji oralnim agensima u toku manjih intervencija (2-3h), može se umesto uvođenja insulinske infuzije samo izostaviti redovna terapija
- Primena i.v. infuzije insulina se nastavlja do početka ishrane per os.

3. U pacijenata sa dijabetesom, posle hirurške intervencije treba preduzeti mere prema sledećim preporukama (B, I)

Tabela 8.3. Terapija posle hirurške intervencije u pacijenata sa dijabetesom

Pristup terapiji posle hirurške intervencije:

- nastaviti infuziju insulina i glukoze i.v. sve do početka oralnog unosa hrane
- prekinuti iv. infuziju insulina neposredno pre prvog obroka i započeti prvu dozu kratkodelujućeg insulina s.c.
- dati četiri pojedinačne dnevne doze kratkodelujućeg insulina ili tri pojedinačne dnevne doze kratkodelujućeg insulina i jednu dozu srednjedelujućeg insulina s.c. u 22h do uspostavljanja redovne terapije.

Napomena:

Dnevne potrebe zdrave odrasle osobe su 50-100 mmol/l natrijuma, 40-80 mmol kalijuma i 1,5-2,5 litra vode.

Dnevne potrebe pacijenta sa dijabetesom su 180 g glukoze / dan, a dodatna količina kalijuma je neophodna u prevenciji hipokalijemije kada se istovremeno daju glukoza i insulin.

9. EDUKACIJA U DIJABETESU

Na timu za dijabetes je odgovornost da se osobama obolelim od dijabetesa (tipa 1 i tipa 2) obezbedi odluka o promeni načina života kako bi se doprinelo boljem lečenju i odlaganju komplikacija dijabetesa. Pacijent sa dijabetesom treba da stekne znanje o različitim problemima koji se javljaju u toku šećerne bolesti, da promeni navike i da pokaže sopstvenu odgovornost. Edukacija je posebno važna kada se radi o navikama kao što su pušenje, nedostatak fizičke aktivnosti, navike u ishrani, alkohol i dr.

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

9.1. Postupci edukacije

Česti kontakti sa profesionalnim osobljem dovode do poboljšanja lečenja. Psihološke metode pokazale su povećanje motivacije i pozitivne promene ponašanja.

Preporuke:

1. **Postupci bazirani na teorijskim modelima na osnovu znanja, dali su bolje rezultate. (A, II)**
2. **Edukacioni programi koji uključuju korišćenje kompjutera i telefona mogu se koristiti u multidisciplinarnom pristupu. (B, II)**
3. **Edukacija pacijenata sa novootkrivenim dijabetesom i njegove porodice započinje još u bolnici od strane osoblja. (B, II)**

Redosled postupaka:

- Utvrditi prethodno pacijentovo znanje, ponašanje, navike i težnju da se poboljša zdravlje.
- Omogućiti primenu edukacionog programa kroz konsultacije (direktne, telefonske)
- Korišćenje publikacija, kompjuterskih programa edukacije i dr. izvora
- Aktivna politika dijabetološke službe
- Predvideti samozbrinjavanje onih sa kognitivnim i psihičkim poremećajima

Procena rezultata edukacije vrši se analiziranjem:

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

Do sada nema dokaza da postoji prednost u sprovođenju edukacionih programa na sekundarnom i terciarnom u odnosu na primarni nivo zdravstvene zaštite.

9.2. Samokontrola

Samokontrola se savetuje zbog:

- Edukacije vezane za efekte dijete i fizičke aktivnosti na glikemiju

- Postizanja adekvatne kontrole glikemije
- Poremećaja u zdravstvenom stanju koji uzrokuju promene glikemije
- Podešavanja insulinske doze (slučajevi hipoglikemije i hiperglikemije)

Neophodna je procena znanja i samotestiranja pacijenta:

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

Lokalizacija nivoa zdravstvene zaštite:

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

9.3. Kvalitet života i depresija

Depresija je mnogo češća u pacijenata sa dijabetesom, doprinose joj komplikacije i utiče na glikoregulaciju.

Preporuke:

- 1. U sprovođenju edukacije mora računati sa prisustvom depresije kod pacijenata sa dijabetesom za koju se preporučuje terapija selektivnim inhibitorima serotonina. (A, II)**
- 2. U edukaciji potrebno je uzeti u obzir da stresni događaji mogu imati negativan uticaj na metaboličku kontrolu. (B, II)**

Kvalitet života

Preporuka:

- 1. Pacijenti moraju biti obučeni da izbegnu tešku hipoglikemiju obzirom da ona utiče na kvalitet života. (A, II)**

9.4. Prekid pušenja

Pušenje spada u faktore rizika za kardiovaskularne bolesti, ali nije potvrđeno da utiče na kontrolu glikemije. Grupna bihevioralna terapija je korisnija u odnosu na savet.

Preporuke:

- 1. Edukatori pre svega treba da savetuju pacijente sa dijabetesom da prekinu sa pušenjem (A, I)**
- 2. Terapija zamene cigareta nikotinskim flasterima je najčešće korišćena u onih sa više od 15 cigareta dnevno. (B, II)**

3. Kod svih pacijenata obezbediti kontinuitet praćenja efekata edukacije u vezi prekida pušenja. (B, II)

9.5. Vežbanje i fizička aktivnost

Fizička aktivnost je značajna u prevenciji tipa 2 dijabetesa. U odnosu na fizičku aktivnost postoje 2 pristupa: ili umerena svakodnevna aktivnost ili veća aktivnost tri puta nedeljno. Kod pacijenata lečenih insulinom, ali i preparatima sulfonilureje mora se voditi računa o izbegavanju hipoglikemije tokom fizičke aktivnosti.

Preporuke:

- 1. Svim osobama sa dijabetesom treba savetovati umerenu fizičku aktivnost (pr. šetnje) kao trajnu naviku. (A, II)**
- 2. Preporuka je fizičku aktivnost prilagoditi individualno. (A, II)**

9.6 Način ishrane

Zdrava ishrana je važna kako u programima prevencije tako i pri lečenju dijabetesa. Dokazano je da se dijabetesnom dijetom postiže željena težina, uspostavlja metabolička kontrola i redukuju faktori rizika za koronarnu bolest.

Preporuka:

- 1. ADA ne preporučuje nikakav plan posebnih procenata nutritivnih elemenata već dijetetičar planira individualan način ishrane. (B, II)**
- 2. U svih gojaznih osoba treba obezbediti primenu edukativnog programa za korekciju gojaznosti nemedikamentnim i medikamentnim tretmanom u cilju redukcije rizika za dijabetes. (A, II)**

Lokalizacija nivoa zdravstvene zaštite:

- Na primarnom nivou sprovodi se individualna edukacija
- Na sekundarnom i tercijarnom nivou edukuju se različiti profili stručnjaka kao što su dijetetičari
- Na tercijarnom nivou izradjuju se doktrinarni stavovi o primeni dijeta

9.7. Alkohol

Svi dijabetičari moraju biti svesni povećanog kalorijskog unosa u toku konzumiranja alkohola i uticaja unošenja alkohola na pojavu hipoglikemije.

Literatura korišćena u izradi Vodiča

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. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373 (9680): 2027-2033.
4. European Health for All Database (HFA-DB), DatabasesWHO Regional Office for Europe - MDB, WHO, 2012
5. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1): S64-S71
7. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334
8. 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
9. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977-986
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 405-412
11. 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
12. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2010;376:419-430
13. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al.; ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-828
14. 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
15. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154: 554-559
16. 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
17. 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
18. 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
19. BantleWL, Maruthur NM, Singh S, et al.; American Diabetes Association. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Diabetes Care* 2008;31 (Suppl 1):S61-S78
20. Inzucchi SE. Diabetes Facts and Guidelines. Yale Diabetes Center Guidelines, 2011
21. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008.

22. National Institute for Clinical Excellence: Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults, London, 2004
23. 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
24. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Position statement. *Diabetes Care* 2012; 35 (suppl 1): S11-S63
25. Sarol JN, Jr., Nicodemus NA, Jr., Tan KM, Grava MB. Selfmonitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a metaanalysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005;21(2):173-84.
26. 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.
27. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001;344:264– 269
28. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, Bertrand JC. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27:2690–2693
29. The Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for diabetic retinopathy. London: The Royal College of Ophthalmologists; 2005.
30. The DCCT Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Kidney Int* 1995; 47: 1703-1720
31. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al.; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147
32. 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.
33. 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.
34. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:162–172
35. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591
36. Ford ES. Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the U.S.: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. *Diabetes Care* 2011;34:1337–1343
37. 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.
38. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560–2572
39. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913
40. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713
41. 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
42. 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

43. 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
44. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497
45. 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
46. 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
47. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008;31:811–822
48. 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
49. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860
50. 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
51. Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med* 2006;145:845–856
52. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65–71
53. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–1555
54. NICE clinical guideline 130. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes, October 2011, available from: www.nice.org.uk/cg130
55. 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
56. 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
57. Johnson C.L.W.: Infection and diabetes mellitus. In: Pickup J.C., Williams G.: *Textbook of diabetes*. Sec. Ed., Oxford, Blackwell Science, 1997:70,1-13.
58. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23(8):857-66.
59. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373(9680): 2027-33.
60. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Registar za dijabetes u Srbiji. Izveštaj br. 5, 2012.
61. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium 2009 *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12):1-210.
62. Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl 12):33-42.
63. 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.
64. Swift PG. Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl 12):51-7.

65. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Type 1 diabetes in children and adolescents. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003; 27:S84-S90.
66. American Diabetes Association. Diabetes care at diabetes camps. *Diabetes Care* 2007; 30:S74-6.
67. Pihoker C, Forsander G, Wolfsdorf J, et al. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl 12):58-70.
68. Paris CA, Imperatore G, Klingensmith GJ, et al. Predictors of insulin regimens and impact on outcomes in youth with type 1 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *J Pediatr* 2009; 155: 183-9.
69. Smart C, Aslander-van VE, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl 12):100-17.
70. Robertson K, Adolfsson P, Riddell MC, et al. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:65-77.
71. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium 2009. Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diab* 2009; 10(Suppl 12):175-84.
72. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl 12):71-81.
73. 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.
74. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125:177-88.
75. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. ESPE/ LWPEP consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89: 188-194.
76. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49(9): 2002-2009.
77. 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.
78. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511-2518.
79. ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. International Diabetes Federation, 2010.
80. Zdravković D, Milenković T, Rajić V.: Registar dece i omladine s dijabetesom melitusom tip 1 u Srbiji, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", 2001.
81. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults (CG15). London: NICE, 2004.
82. 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.
83. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898
84. 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
85. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011;118:751–753
86. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo MM, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi S et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31.
87. 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.
88. Dhatariya K et al. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: improving standards, NHS, UK, April 2011
89. Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. *Patient Educ Couns.* 2003;51:5-15.
90. Deakin T, McShane CE, Cade JE, et al. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003417.

91. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (1):CD005268
92. Deakin TA, Cade JE, Williams R, Greenwood DC. Structured patient education: the diabetes X-PERT Programme makes a difference. *Diabet Med.* 2006;23(9):944-54.
93. Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes self-management training. *Diabetes Educ* 2008;34:815-823