

Vodič za dijabetes
DIABETES MELLITUS
2008. godina

E10 - E14

MKB – 10

Autori:

Prof. dr. Snježana Popović-Pejičić (1-30)

Prof. dr. Bećir Heljić (31-58)

**Komentare na nacrt vodiča obezbijedila je radna grupa
za izradu kliničkog vodiča za dijabetes**

Bećir Heljić	Klinički centar univerziteta u Sarajevu
Miroslav Jović	Bolnica Doboj
Dragoslava Kovačević	Dom zdravlja Doboj
Ljiljana Mandić	Dom zdravlja Brčko
Maida Nuhic	Univerzitetsko-klinički centar Tuzla
Snježana Pejičić	Klinički centar Banja Luka
Šehzada Salihbašić	Fond zdravstvenog osiguranja TK
Jasminka Vučković	Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite RS
Ružica Vukić	Bolnica Orašje

Kao osnova za izradu ovoga vodiča, korišteni su i adaptirani sljedeći vodiči:

- Management of Diabetes, A national clinical guideline, SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network November 2001.
- Diabetes Mellitus. Nacionalni vodič kliničke prakse – Nacionalni komitet za izradu vodiča u kliničke prakse u Srbiji – radna grupa za dijabetes, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije Novembar 2004.
- Vodič za Diabetes Mellitus. Ministarstvo zdravstva kantona Sarajevo, 2005.
- Guidance on the use of patient-education models for diabetes. NICE April 2003.

Ovaj klinički vodič je namijenjen zdravstvenim radnicima primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, posebno ljekarima i sestrama porodične medicine, a sadrži i dio koji se odnosi na tercijarni nivo zdravstvene zaštite. Dijabetes se ne može izliječiti, ali se može držati pod kontrolom pravilnom prehranom, redovnim vježbanjem, uzimanjem lijekova i čestim mjerenjem glukoze u krvi. Pravilna kontrola dijabetesa (šećerne bolesti) može omogućiti kvalitetan, zdrav i dug život.

Želimo da se zahvalimo svima koji su učestvovali u ovom procesu, na entuzijazmu i velikom trudu, i da sve korisnike ohrabrimo u primjeni vodiča.

Ovi vodiči nisu namijenjeni kao standardi medicinske njege. Standardi medicinske njege su određeni na osnovu svih kliničkih podataka dostupnih za pojedinačni slučaj i podložni su promjenama sa napretkom naučnog znanja i razvojem modela liječenja. Pridržavanje ovih vodiča možda neće osigurati uspješan ishod liječenja kod svakog slučaja, niti ih treba tumačiti kao da sadrže sve odgovarajuće metode liječenja ili isključuju druge prihvatljive metode liječenja. Svaki ljekar je krajnje odgovoran za liječenje svog pojedinačnog pacijenta u svjetlu kliničkih podataka koje predstavlja pacijent te dostupnih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti.

Klinički vodič za dijabetes melitus

Menadžment dijabetesa

- 1 Uvod i klasifikacija dijabetesa
- 2 Djeca i mladi sa dijabetesom
- 3 Kontrolisanje načina života
- 4 Menadžment dijabetesne kardiovaskularne bolesti
- 5 Menadžment dijabetesne nefropatije
- 6 Prevencija oštećenja vida
- 7 Menadžment dijabetesne bolesti stopala
- 8 Menadžment dijabetesa u trudnoći

Reference

Skraćenice

KLJUČ ZA NAVEDENE DOKAZE I GRADACIJU PREPORUKA NIVOI DOKAZA

1 ⁺⁺	Visokokvalitetne meta analize, sistematska istraživanja RCTa ili RCT sa veoma niskim rizikom odstupanja
1 ⁺	Dobro sprovedene meta analize, sistematska istraživanja ili RCT sa niskim rizikom odstupanja
1 ⁻	Meta analize, sistematska istraživanja ili RCT sa visokim rizikom odstupanja
2 ⁺⁺	Visokokvalitetna sistematska istraživanja studija kontrolnih ili grupnih slučajeva Visokokvalitetne studije kontrolnih ili grupnih slučajeva sa veoma niskim rizikom greške ili odstupanja i sa visokom vjerovatnoćom da je relacija uzročna
2 ⁺	Dobro sprovedene studije kontrolnih ili grupnih slučajeva sa niskim rizikom greške ili odstupanja i srednjom vjerovatnoćom da je veza uzročna
2 ⁻	Studije kontrolnih ili grupnih slučajeva sa visokim rizikom greške ili odstupanja i značajnim rizikom da veza nije uzročna.
3	Neanalitičke studije, npr. izvještaji, serije slučajeva.
4	Stručna mišljenja

GRADACIJA PREPORUKA

A	Najmanje jedna meta analiza, sistematsko istraživanje ili RCT označen sa 1 ⁺⁺ i direktno primjenjiva na ciljnu populaciju; ili Skup dokaza koji se uglavnom sastoji od studija označenih sa 1 ⁺ , direktno primjenjivih na ciljnu populaciju i demonstrira potpunu konzistentnost rezultata
B	Skup dokaza koji uključuju studije označene sa 2 ⁺⁺ , direktno primjenjive na ciljnu populaciju i demonstrira potpunu konzistentnost rezultata; ili Dokazi izvedeni iz studija označenih sa 1 ⁺⁺ ili 1 ⁺
C	Skup dokaza koji uključuju studije označene sa 2 ⁺ , direktno primjenjive na ciljnu populaciju i demonstrira potpunu konzistentnost rezultata; ili Dokazi izvedeni iz studija označenih sa 2 ⁺⁺
D	Dokazi nivoa 3 ili 4; ili Dokazi izvedeni iz studija označenih sa 2 ⁺

PRIMJERI DOBRE PRAKSE

- Preporučena najbolja praksa na osnovu kliničkog iskustva grupe za razvoj vodiča

1 Uvod i klasifikacija dijabetesa

1.1 UVODNE NAPOMENE

Dijabetes melitus je glavni rastući problem svih dobnih grupa u Bosni i Hercegovini. Tačni podaci o prevalenciji nisu poznati. Najveći broj oboljelih registrovan je u 7 deceniji života. Stopa incidence (broj novootkrivenih slučajeva dijabetesa u 2006 godini) je 32,3/100 000 stanovnika.

Danas postoji skoro 250 miliona ljudi sa dijabetesom u svijetu. Unutar 20 godina ovaj broj će porasti na 380 miliona. Dijabetes je globalna epidemija sa po život opasnim komplikacijama. Dijabetes tip 1 raste sa stopom 3% godišnje kod djece i adolescenata i alarmantno 5% godišnje među predškolskom djecom. Procjenjuje se da u svijetu 70 000 djece ispod 15 godina razvije dijabetes tip 1 svake godine (skoro 200 djece na dan). Od procjenjenih 440 000 djece ispod 14 godina sa dijabetesom tip 1 preko 25% živi u jugoistočnoj Aziji i više nego 20% u Evropi.

Posebno dijabetes tip 2 predstavlja rastući problem sa ubrzanim povećanjem prevalencije zbog povećanog broja starijih ljudi u sveukupnoj populaciji i sve veće prisutnosti gojaznosti¹. Djeca i adolescenti nisu pošteđeni. Tip 2 dijabetesa se prije smatrao isključivo problemom odraslih, pogotovo onih starijih od 40 godina. Ipak sve više i više djece ima povećanu težinu i inaktivna su, tako da dijabetes tip 2 se sve češće dijagnostikuje kod mladih odraslih i djece. Globalna incidenca dijabetesa tip 2 kod djece će se vjerovatno povećati za 50% u sljedećih 15 godina. Ova forma dijabetesa se nekad viđala samo kao bolest odraslih. Danas raste u alarmantnim brojkama kod djece i adolescenata. U SAD se procjenjuje da tip 2 dijabetesa predstavlja 43% novodijagnostikovanih slučajeva u nekim područjima i čini 29% dijabetesa kod adolescenata. U Japanu tip 2 dijabetesa se duplo uvećao kod djece do 20 godina i sad je češći nego dijabetes tip 1. U nekim nativnim i aboridžinalnim zajednicama u Sjevernoj Americi i Australiji čak jedno od 20 djece ima dijabetes tip 2.

Dijabetes je značajan zbog toga što još uvijek najčešći uzrok sljepila među radno sposobnom populacijom. 20-25% pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom su dijabetičari. Dijabetičari imaju 15-20 puta veći rizik da dožive amputacije na stopalima, nego nedijabetičari. Aterosklerotične vaskularne bolesti, posebno oboljenje koronarnih arterija i moždani udar, osnovni su uzroci smrti kod oko 70% dijabetičara. Procjenjuje se da je životni lijek oboljelih od tipa 2 dijabetesa kraći za 8-10 godina. Trudnoća kod žena sa dijabetesom još uvijek relativno često ima nepovoljan ishod po plod. Djeca i adolescenti sa dijabetesom predstavljaju veći problem za liječenje i zahtjevaju multidisciplinarni timski pristup. Sve ovo ukazuje da je dijabetes veoma ozbiljan i kompleksan zdravstveni problem.

1.2 CILJ VODIČA

Cilj izrade Vodiča kliničke prakse za dijabetes melitus je da doprinese poboljšanju zdravstvene zaštite pacijenata u našoj zemlji, a na osnovu široke primjene savremenih stavova u dijagnostici i terapiji ove bolesti. Vodič ima za cilj da prezentuje preporuke za dijagnostiku i liječenje dijabetes melitusa temeljene na osnovu relevantnih dokaza na pojedincu sa namjerom da pomogne ljekaru da primjeni najbolju moguću strategiju liječenja za pojedinog pacijenta, uzimajući u obzir ne samo uticaj na ishod, već i risk benefit odnos određene dijagnostičke i terapijske procedure. Cilj vodiča je takođe predstavljanje optimalnog pristupa na osnovu novih dokaza, da bi se uticalo na trenutnu praksu i smanjio teret mikro i makrovaskularnih dijabetesnih komplikacija. Vodič će biti temelj kliničke prakse na osnovu naučnih dokaza unutar okvira i standarda za dalje poboljšanje

dijabetološkog liječenja u Bosni i Hercegovini. Skraćena verzija Vodiča namjenjena je ljekarima porodične medicine i fokusirana je na najrelevantnije preporuke koje su bazirane na osnovu najnovijih referenci iz ove oblasti.

1.3 DEFINICIJA I DIJAGNOZA DIABETES MELLITUSA

Dijabetes melitus je grupa metaboličkih bolesti koje se karakterišu hroničnom hiperglikemijom nastalom zbog defekta u sekreciji insulina ili defekta u njegovom dejstvu ili usljed postojanja oba ova poremećaja. Pored poremećaja u metabolizmu glukoze, u dijabetesu je poremećen metabolizam masti i proteina.

Tip 1 dijabetesa nastaje zbog potpunog nedostatka endogene pankreasne produkcije inzulina dok u tipu 2 dijabetesa porast glikemije nastaje zbog kombinacije genetske predispozicije, nezdravog načina ishrane, fizičke inaktivnosti i porasta u tjelesnoj težini sa centralnom distribucijom masnog tkiva, što dovodi do složenih patofizioloških procesa. DM je udružen sa specifičnim oštećenjima organa zbog mikrovaskularne bolesti (dijabetične komplikacije). Pacijenti sa dijabetesom su isto tako u posebnom riziku za kardiovaskularnu, cerebrovaskularnu i bolest perifernih arterija. Klinička dijagnoza dijabetesa se često indicira prisustvom simptoma kao što su poliurija, polidipsija i neobjašnjiv gubitak težine i ako je potvrđeno abnormalnim vrijednostima glikemije.³

Definicija, klasifikacija i skrining za dijabetes i predijabetesne glukozne abnormalnosti

Preporuka	Klasa ^a	Nivo ^b
Definicija i dijagnostička klasifikacija dijabetesa i predijabetesnog stanja treba da je bazirana na osnovu nivoa rizika KVB komplikacija	I	B
Rani stadijumi hiperglikemije i asimptomatski Dijabetes tip 2 najbolje se dijagnostikuju OGTT testom koji daje vrijednost glikemije natašte i 2h od opterećenja	I	B
Primarni skrining za potencijalni dijabetes tip 2 najefikasnije se može uraditi korištenjem neinvazivnog skora rizika kombinovano sa dijagnostičkim OGTT u osoba sa visokim skorom rizika	I	A

^aKlasa preporuke

^bNivo dokaza

SZO i ADA su definirali kriterijume za glukometaboličke poremećaje / tabela 1 /.

Klasifikacija dijabetesa / tabela 2 / sadži etiološke tipove i različite kliničke stadije hiperglikemije. Postoje 4 glavne etiološke kategorije dijabetesa i to su diabetes tip 1, tip 2, ostali specifični tipovi i gestacioni dijabetes.

Tip 1 dijabetes. Karakterisan je deficitom inzulina zbog destrukcije beta ćelija gušterače, tipičan za mlađe ljude ali se može pojaviti u svakoj dobi. Ljudi koji imaju antitijela na pankreasne beta ćelije kao At na glutamičnu kiselinu i dekarboksilazu, skloni su da razviju ili tipični akutni početak dijabetesa ili sporo-progresivni inzulin-zavisni dijabetes.

Tip 2 dijabetes. Uzrokovan je kombinacijom smanjene inzulinske sekrecije i smanjene inzulinske senzitivnosti. Rani stadij je karakterisan sa inzulinskom rezistencijom koja uzrokuje postprandijalnu hiperglikemiju zatim slijedi deterioracija prve faze izlučivanja inzulina do povećavanja konc.glukoze u krvi. Tip 2 dijabetesa obuhvata preko 90 % dijabetičara u odrasloj dobi, tipično nakon srednjeg doba. Pacijenti su često fizički inaktivni i gojazni.

Gestacijski dijabetes. Predstavlja poremećaj u toleranciji glukoze, koji se razvije tokom trudnoće i nestaje nakon poroda. Otrprilike 70 % žena sa gestacionim dijabetesom oboliće od dijabetesa tokom vremena.

Aktualni dijagnostički kriterijumi koje su izdali ADA i SZO su trenutno pod revizijom, a obnovljeni kriteriji će biti uskoro i objavljeni. SZO preporuke za glukometaboličku klasifikaciju su temeljene na mjerenje i jutarnje i postprandijalne glikemije 2h nakon oralnog unosa glukoze i SZO preporučuje da se uradi OGTT test sa 75 gr.glukoze u slučaju da nema jasne hiperglikemije. Granične vrijednosti za dijabetes natašte i nakon 2h su primarno određene vrijednostima gdje prevalencija dijabetične retinopatije počinje da raste. Iako je makrovaskularna bolest glavni uzrok smrti u ljudi sa dijabetesom tip 2 i IGT, makrovaskularna bolest nije uzeta u obzir u ovoj klasifikaciji. National Diabetes Data Group i SZO skovali su naziv IGT, intermedijarna kategorija između normalne glukozne tolerancije i dijabetesa. ADA i SZO konzultacije predložili su neke promjene u dg.kriterijima za dijabetes i uveli novu kategoriju nazvanu IFG / oštećena tolerancija natašte ili povišena glikemija natašte.

ADA je nedavno predložila da donja granica za IFG bude 5,6 mmol/l što je kritikovano i nije prihvaćeno od strane SZO ekspertske grupe koja preporuča i dalje graničnu vrijednost od 6,1mmol/l donijeto 1999 u SZO konzultacijama. Ovi kriteriji su revidirani 2005 u ekspertskoj grupi SZO.

Tabela 1 Kriterijumi korišteni za glukometaboličku klasifikaciju prema SZO (1999) i ADA (1997 i 2003) vrijednosti su izražene kao glukoza iz venske plazme

Glukometabolička Kategorija	izvor	Klasifikacioni kriterij (mmol/L /mg/dL/)
normalna glukozna regulacija (NGR)	WHO ADA (1997) ADA (2003)	FPG<6.1 (110) + 2h PG < 7.8 (140) FPG<6.1 (110) FPG<5.6 (100)
Oštećena tolerancija glukoze našte (IFG)	WHO	FPG≥ 6.1 (110) i <7.0 (126) i +2h PG <7.8 (140)
povišena glikemija našte	ADA (1997) ADA (2003)	FPG≥6.1 (110) i <7.0 (126) FPG≥5.6 (100) i <7.0 (126)
Oštećena tolerancija glukoze (IGT)	WHO	FPG<7.0 (126), +2h PG≥7.8 i <11.1 (200)
oštećena glukozna homeostaza (IGH)	WHO	IFG ili IGT
Diabetes mellitus (DM)	WHO ADA (1997) ADA (2003)	FPG≥7.0 (126 ili 2h PG≥11.1 (200) FPG≥ 7.0 (126) FPG≥ 7.0 (126)

U cilju standardizacije glukoznih odrednica, plazma se preporučuje kao primarni uzorak. Različita oprema koristi ili punu krv ili vensku ili kapilarnu krv. Granične vrijednosti za ove slučajeve su prikazane u tabeli 3.

Glukometabolička kategorizacija temeljena na FPG može da se razlikuje od one bazirane na postprandijalnom unosu glukoze nakon 2h. Normalna FPG zahtijeva sposobnost adekvatne bazalne inzulinske sekrecije i odgovarajuću hepatičnu inzulinsku senzitivnost koja kontrolira hepatično otpuštanje glukoze. Za vrijeme OGTT, normalan odgovor na apsorpciju glukoznog opterećenja predstavlja i supresija hepatičnog stvaranja glukoze i povećavanje hepatične i periferne utilizacije glukoze. Da bi se održao normalan nivo glukoze u krvi nakon opterećenja neophodna je adekvatna dinamika sekretornog odgovora beta ćelija, količina i vrijeme kao i hepatična i mišićna inzulinska senzitivnost.

Tabela 2 Etiološka klasifikacija glikemičnih poremećaja^a

Tip 1 (destrukcija β ćelija, obično dovodi do potpunog nedostatka inzulina)

Autoimuni
Idiopatski

Tip 2 (rangiran od predominantno inzulinske rezistencije sa relativnim nedostatkom inzulina do predominantno sekretornim defektom sa ili bez inzulinske rezistencije)

Ostali specifični tipovi

Genetski defekti funkcije β-ćelija usljed mutacije na genu
Genetski defekti u djelovanju inzulina
Bolesti egzokrinog pankreasa
Endokrinopatije
Dijabetes indukovano lijekovima ili hemijskim subst.(npr.kortizon, BBs, tiazidi, anti-Depresivi i sl.)
Dijabetes indukovano infekcijama
Rijetke forme imunološki posredovanog dijabetesa
Ostali genetski sindromi udruženi sa dijabetesom (npr.Down sy, Friedrichsova ataksija, Klinefertov sy, Wolframov sy i sl.)

Gestacioni dijabetes^b

^aKako se otkrivaju dodatni subtipovi, pretpostavlja se da će biti reklasifikovani u svoju specifičnu kategoriju

^bUključuje ranije kategorije gestacione oštećene tolerancije glukoze (IGT) i gestacioni dijabetes

Tabela 3 Konverzioni faktor između plazmatske vrijednosti glukoze i ostalih odrednica

Plazmatska glukoza(mmol/L) = 0.558 + 1.119 x glukoza u punoj krvi (mmol/L)

Plazmatska glukoza(mmol/L) = 0.102 + 1.066 x glukoza u kapilarnoj krvi (mmol/L)

Plazmatska glukoza(mmol/L) = - 0.137 + 1.047 x glukoza u serumu (mmol/L)

DIJABETES MELITUS TIP1

A **Dijagnoza dijabetesa tipa 1 se postavlja na osnovu:**

- ❖ Glikemije natašte ≥ 7.0 mmol/l, udružene sa tipičnim simptomima za dijabetes
- ❖ Često ketonurija, a nerijetko i ketoacidoza
- ❖ Godine starosti oboljelog (mlađi od 35 god) imaju značaj ali ne presudan za dg
- ❖ Određivanje antitijela (ICA,GAD,IA2) je korisno, ali nije neophodno za dg (neophodno za razlikovanje tipa A i B)

B

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

DIJABETES MELITUS TIP2

A

Dijagnoza dijabetesa tipa 2:

- ❖ *Glikemija natašte ≥ 7 mmol/l uz tipične simptome za dijabetes ili ≥ 11 mmol/l u bilo kom slučajnom uzorku, ili u 2h OGTT ≥ 11.1 mmol/l*

B

Za **skrining** tipa 2 dijabetesa predlaže se – određivanje glikemije natašte u svih osoba starijih od 45 god i to svake 3 godine, kod asimptomatskih osoba iz rizičnih grupa skrining se vrši u mlađim godinama

A

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

A

Klasifikacija dijabetesa je etiološka, i vrši se na osnovu usaglašenog ekspertskog prijedloga prikazanog na tabeli 1.2

Glikolizirani hemoglobin

Glikolizirani hemoglobin je korisna mjera efikasnosti terapije dijabetesa, predstavlja integriranu sumaciju cirkadijarnog ritma glukoze u proteklih 6-8 sedmica ekvivalentnu životnom vijeku eritrocita. HbA1C nikada nije bio preporučen kao dijagnostički test za dijabetes i nesenzitivan je u nižem opsegu mjerenja. Normalan HbA1C nemože isključiti prisutnost dijabetesa ili IGT.

Markeri glukometaboličkih perturbacija

Poteškoća u dijagnosticiranju dijabetesa predstavlja nedostatak jedinstvenog markera koji bi odvojio ljude sa dijabetesom, IGT ili IFG od ljudi sa normalnim glukoznim metabolizmom. O upotrebi dijabetičke retinopatije se već diskutovalo. Ograničenje predstavlja činjenica da ova komplikacija postane evidentna tek nakon nekoliko godina od početka izloženosti hiperglikemiji. Iz toga slijedi da totalni mortalitet i KVB nisu uzete u obzir u definisanju ovih glukoznih kategorija koje nose značajno povećan KVB rizik.

Ipak, najveća većina ljudi sa dijabetesom umire od KVB, i asimptomatske glukometaboličke perturbacije više nego dvostruko povećavaju mortalitet i rizik od infarkta miokarda i moždanog udara / ICV /. S obzirom da većina ljudi sa dijabetesom tip 2 dobije jedan od oblika KVB koja je značajno ozbiljnija i skuplja komplikacija dijabetesa od retinopatije, KVB se mora uzeti u obzir kada se definišu granične mjere za glukozu / cutpoint /.

Sličnosti između FPG i glukoze 2 h poslije opterećenja

DECODE studija je pokazala da je mortalitet u osoba sa povišenim FPG proporcionalan sa konkomitantnim porastom glukoze 2 h nakon opterećenja. Prema tome, trenutna granična vrijednost od $>11,1$ mmol/l bila bi previsoka. Primjećeno je da iako je FPG > 7 mmol/l i glikemija $> 11,1$ mmol/l 2 h nakon opterećenja nekada prepoznaje pojedince sa dijabetesom, ti nalazi se često ne podudaraju. U DECODE studiji regrutovani pacijenti sa dijabetesom bilo sa jednim kriterijumom ili sa njihovom kombinacijom, samo su 28 % pacijenata imala oba kriterijuma, 40 % je imalo povišenu glikemiju natašte, a 31 % povišenu glikemiju nakon 2h

od opterećenja. Među pacijentima koji su imali povišenu glikemiju nakon 2h od opterećenja, 52 % nije zadovoljilo kriterijum natašte a 59 % koji su zadovoljili kriterijum natašte nisu zadovoljili kriterijum 2h nakon opterećenja.

Skrining za nedijagnostikovani dijabetes

Nedavne procjene sugerišu da 195 miliona ljudi imaju dijabetes. Ovaj broj će narasti na 330 miliona, možda čak i do 500 miliona do 2030 g. Više od 50 % svih pacijenata sa dijabetesom tip 2 su nedijagnostikovani s obzirom na činjenicu da ostaju asimptomatski godinama. Otkrivanje ovih pacijenata je važno za javno zdravstvo i svakodnevnu kliničku praksu. Masovni skining se ne preporučuje zbog još neodređenih dokaza da će prognoza ovih pacijenata biti poboljšana ranim otkrivanjem i liječenjem.

Indirektni dokazi sugeriraju da bi skrining mogao biti koristan, poboljšavajući mogućnost prevencije KV komplikacija. Nadalje, ljudi sa IGT mogu imati koristi od promjene životnog stila ili farmakološke intervencije u cilju smanjenja ili odgađanja progresije dijabetesa.

Otkrivanje ljudi sa visokim rizikom za dijabetes

Tipično, ljudi koji imaju visok rizik za dijabetes kao i oni sa asimptomatskim dijabetesom nisu svjesni u kakvom se stanju nalaze. Iako je mnogo pažnje uloženo za otkrivanje nedijagnostikovanih dijabetičara, tek nedavno se pažnja posvetila onima sa manjim stepenom glukometaboličkih abnormalnosti koji imaju isti stepen riziko-faktora kao i oni sa dijabetesom. Postoje 3 glavna pristupa za ranu detekciju:

- Mjerenje glukoze u krvi u cilju preciznog određivanja prevalencije oštećene glukozne homeostaze, što će isto tako otkriti nedijagnostikovani dijabetes
- Korištenje demografskih i kliničkih karakteristika prethodnih laboratorijskih testova da bi se odredio budući početni dijabetes, strategija koja sadašnji glikemični status čini nepouzdanim
- ankete- bazirane na informacijama o faktorima koji pružaju informacije o prisutnosti i proširenosti brojnih etioloških faktora za tip 2 dijabetes, strategija koja isto tako sadašnji glikemični status čini nepouzdanim

Zadnja dva pristupa služe kao primarni, isplativi metod za skrining otkrivajući subgrupu u kojoj testiranje glikemije u krvi može donijeti poseban upjeh. Druga opcija je posebno prikladna za određene grupe, uključujući one sa preegzistirajućom KVB i žene koje su imale gestacioni dijabetes, dok je treća opcija prikladnija za opštu populaciju /slika 3/. Testiranje glikemije je neophodno kao sekundarni korak u sva tri pristupa da bi se precizno odredio nivo glukometaboličke abnormalnosti jer inicijalni skrining nije dijagnostički.

Postojeće diskusija o pitanju senzitivnosti i specifičnosti navedenih pristupa. Pogrešna klasifikacija može biti problem samo u prvom pristupu s obzirom da ostala dva uzimaju u obzir i faktore rizika pa su stoga manje podložni pogrešnoj klasifikaciji, a i sam pristup daje za pravo da sugeriše promjenu životnog stila.

Dodatna mjerenja glikemija će doprineti još određenijoj informaciji glikemičnog statusa, ali manji broj testova doprinosi većoj nesigurnosti. Ako strategija ne sadrži OGTT u bilo kojem stadiju, individualna glukozna tolerancija se nemože odrediti. Glikemija natašte i HbA1C nam neće pokazati informacije o promjenama glikemije nakon obroka ili opterećenja glukozom.

Neophodno je odvojiti 3 različita scenarija:

- opšta populacija
- osobe sa pretpostavljenim metaboličkim abnormalnostima uključujući gojaznem hipertenzivne ili one sa pozitivnom porodičnom anamnezom za dijabetes
- pacijenti sa KVB

Kada pacijenti sa KVB imaju glukometaboličke abnormalnosti, u većini slučajeva povišena je vrijednost glukoze 2 h nakon opterećenja u OGTT testu dok je glikemija natašte često normalna. Prema tome, samo mjerenje glukoze našte bi u ovih pacijenata trebalo izbjegavati. S obzirom da su pacijenti sa KVB pod povišenim rizikom, nema potrebe izračunavati rizik posebno za dijabetes, ali je neophodno uraditi OGTT.

U opštoj populaciji odgovarajuća strategija bi bila prvo procjena riziko faktora kao primarni skrining kombinovano sa sljedstvenim određivanjem glukoze kod pojedinaca sa prepoznatim povišenim rizikom. Ovaj način prediktuje 10-godišnji rizik za dijabetes sa 85 % preciznosti, a pomaže da se otkriju osobe sa asimptomatskim dijabetesom ili abnormalnom glukoznom tolerancijom.

Upitnik za procjenu rizika za diabetes tip 2

Finska asocijacija za dijabetes

Zaokruži svoj izbor i zbroji bodove

1. Godište

- 0b. Ispod 45 g.
- 2b. 45-54 godina
- 3b. 55-64 godina
- 4b. Preko 64 godine

2. Indeks tjelesne mase

- 0b. Ispod 25 kg/m²
- 1b. 25-30 kg/m²
- 3b. Više od 30 kg/m²

3. Obim struka mjeren ispod rebara /obično u razini pupka/

MUŠKARCI

- 0b. manje od 94cm
- 3b. 94-102 cm
- 4b. Više od 102 cm

ŽENE

- manje od 80 cm
- 80-88 cm
- više od 88 cm

4. dali imate najmanje 30 minuta fizičke aktivnosti tokom dana /uključujući normalnu dnevnu aktivnost/?

- 0b. Da
- 2b. Ne

5. Koliko često jedete voće, povrće ili zrnevlje?

- 0b. Svaki dan
- 1b. Ne svaki dan

6. Jeste li ikada uzimali antihipertezive redovno

- 0b. Ne
- 2b. Da

7. Dali je ikada naden povišen šećer u krvi / npr. tokom pregleda za vrijeme boolesti ili trudnoće /

- 0b. Ne
- 5b. Da

8. Dali neko od vaše bliže porodice ima dijagnostikovan dijabetes / tip 1 ili 2 / ?

- 0b. Ne
- 3b. Da; deda, tetka, stric, ili prvi rođak / ali ne roditelji, brat ili sestra i djeca /
- 5b. Da; roditelji, brat ili sestra ili djeca

Ukupan iznos rizika

Rizik za razvoj dijabetesa tipa 2 u sljedećih 10 g. je:

manje od 7; **Nizak** – 1 od 100 će dobiti dijabetes

7-11; **lako povišen** – 1 od 25 će dobiti dijabetes

12-14; **umjeren** – 1 od 6 će dobiti dijabetes

15-20; **visok** – 1 od 3 će dobiti dijabetes

preko 20; **veoma visok** – 1 od 2 će dobiti dijabetes

Epidemiologija dijabetesa, IGH i kardiovaskularni rizik

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Odnos između hiperglikemije i KVB treba gledati kao kontinuum. Za svaki 1% porasta u HbA1C, definisan je povećan rizik za KVB	I	A
Rizik od KVB u osoba sa ispoljenim dijabetesom je povećan za 2-3x za muškarce i 3-5x za žene u odnosu na osobe koje nemaju dijabetes	I	A
Informacija o postprandijalnoj glukozi daje bolje informacije o budućem riziku za KVB od glikemije natašte i povišena postprandijalna glukoza isto tako prediktuje povećan KV rizik u osoba sa normalnim vrijednostima glikemije natašte	I	A
Glukometabolička perturbacija nosi posebno visok rizik Za KV morbiditet i mortalitet u žena koje S obzirom na ovaj podatak zahtijevaju posebnu pažnju	IIa	B

^aKlasa preporuke

^bNivo dokaza

Prevalencija kategorija bolesti i godište

Plazmatska glukoza: godište i pol

Prosječna glukoza nakon 2 h od opterećenja raste sa starošću u Evropskoj populaciji, posebno nakon 50. godine. Žene imaju značajno višu plazmatsku glikemiju nakon 2 h od muškaraca, posebno nakon 70. godine vjerovatno zbog lošijeg preživljavanja muškaraca u poređenju sa ženama. Prosječna FPG raste samo neznatno sa godinama. Viša je u muškaraca nego u žena u periodu od 30 – 69. godine a postaje viša u žena nakon 70. godine.

Prevalencija dijabetesa i IGT

Prevalencija dijabetesa vezana za starost raste sa godinama starosti do 70 – 80 godine i u muškaraca i u žena /slika 4/. Prevalencija je manja od 10 % u osoba sa 60 g., i 10-20 % između 60 i 69 g.; 15 – 20 % u najstarijoj grupi imaju prethodno dijagnostikovan dijabetes, a sličnu proporciju imaju i skrining-otkriveni asimptomatski dijabetičari. Ovo sugerira da je rizik za dijabetes tokom života u Evropi 30 – 40 %.

Prevalencija IGT linearno raste sa godištem ali IFG ne. U sredovječnih ljudi prevalencija glukometaboličkih abnormalnosti iznosi oko 15 %, dok u starijih Evropljana 35 – 40 %. Prevalencija dijabetesa i IGT definisana izolovanom glikemijom nakon 2h poslije opterećenja je viša u žena nego u muškaraca, ali prevalencija dijabetesa i IFG dijagnostikovana glikemijom našte je viša u muškaraca nego u žena.

Novi usaglašeni kriterijumi za klasifikaciju tolerancije glukoze su dati u preporukama Američkog ekspertskog komiteta udruženja za dijabetes (American Diabetes Association) za dijagnozu i klasifikaciju dijabetes melitusa iz 2002 godine.

Na osnovu navedenih kriterijuma preporučuje se da se dijagnostika dijabetesa započne sa određivanjem jutarnje glikemije natašte. U slučaju postojanja povišene glikemije (> 6,0

mmol/l), preporučuje se da se određivanje glikemije natašte ponovi još jednom, ali ne istog, nego narednih dana.

Ukoliko je ponovljena vrijednost glikemije konzistentna sa prvom vrijednošću, pacijent se svrstava u jedno od navedenih kategorija za dijagnozu, datih u tabeli 1. U slučaju da se dobije rezultat glikemije nekonzistentan sa prvom vrijednošću, tj. da se dobiju vrijednosti glikemije iz dvije različite dijagnostičke kategorije, savjetuje se da se uradi OGTT test, te se na osnovu nalaza OGTT testa pacijent dalje svrstava u jedno od dijagnostičkih kategorija u tabeli 1.1.

A Za procjenu tolerancije glukoze dovoljno je određivanje glikemije natašte. OGTT je i dalje validna dijagnostička procedura, ali se ne preporučuje kao prva metoda u rutinskom skriningu. Određivanje HbA1C se za sada ne preporučuje za postavljanje dijagnoze dijabetesa.

Za procjenu glikoregulacije preporučuje se:

- Mjerenje glikemije natašte (8h posle posljednjeg obroka)
- OGTT se i dalje koristi, ali ne kao prva rutinska metoda, već kada dobijene vrijednosti u ponavljanim mjerenjima nisu konzistentne
- Određivanje HbA1 se ne preporučuje kao metoda za dijagnozu poremećaja

Napomena Reference uzete iz European Heart Journal Supplement- Volume 9, June 2007. C3-C11 (reference 1-38 “ Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases”)

2 Djeca i mladi sa dijabetesom

2.1 DIJAGNOZA I EPIDEMIOLOGIJA

Dijabetes je najčešće metaboličko oboljenje kod mladih.

Dijabetes tip 1 koji nastaje zbog razaranja β -ćelija i apsolutnog nedostatka inzulina, čini preko 90% dijabetesa kod mladih osoba starosti ispod 25 godina, i porijeklom je autoimuno oboljenje. Dijabetes tipa non-1 se sve češće dijagnostikuje kod mladih. Posebno su učestali molekularni oblici dijabetesa, sekundarni dijabetes kao posljedica oboljenja pankreasa, i porast u dijabetesu tip 2 i drugim sindromima rezistencije na inzulin.⁶

2.1.1 DIJABETES TIP 1

12 – 15 % mladih starosti ispod 15 godina sa diabetes mellitusom imaju srodnika prvog reda sa istom dijagnozom (pozitivna porodična anamneza).⁷ Tri puta je veća vjerovatnoća da će djeca dobiti dijabetes ako im je otac dijabetičar.⁸ Iako postoje poznati predikcioni markeri antitijela kod visoko rizičnih subjekata, nema dokaza u prilog efikasnim metodama prevencije dijabetesa.⁹ Skrining se smatra neetičkim izuzev u kontekstu istraživanja. Postoji nekoliko randomiziranih istraživanja u toku (npr. ENDIT, DPT – 1, DIPP) koja istražuju različite terapije u prevenciji dijabetesa tip 1. Rezultati se očekuju u narednih pet godina.

2⁺⁺

B **Skrining za dijabetes pred-tip 1 se ne preporučuje bilo u opštoj populaciji bilo kod visoko rizične djece i mladih.**

2.1.2 CISTIČNA FIBROZA I DIJABETES

20% pacijenata sa cističnom fibrozom će dobiti sekundarni dijabetes do svoje 20te godine, sa incidencom koja se povećava na 80% do 35te godine.¹⁰ Ograničeni podaci govore da se klinički simptomi pogoršavaju kada se pojavi dijabetes kod cistične fibroze,^{11,12} iako ne postoje dokazi da prisustvo dijabetesa ili njegov tretman ima efekta na dugoročno preživljavanje. 2+

C **Trebalo bi obavljati godišnji skrining na dijabetes pacijenata sa cističnom fibrozom od njihove 10te godine starosti.**

2.2 ZAPOČINJANJE TERAPIJE PRI DIJAGNOSTIKOVANJU

Upute za njegu djeteta ili mlade osobe sa tek dijagnosticiranim dijabetesom kod kuće su izgleda jednako efikasne kao i bolničke instrukcije koje se tiču kontrole glikemije i prihvatanja tih instrukcija od strane porodice u periodu od dvije godine.¹³ Program saniranja dijabetesa u zajednici koji primjenjuje kućni obrazovni program za pacijente sa novodijagnosticiranim dijabetesom se takođe pokazao isplativim.^{14,15} 2+

C **Kućni program za inicijalno saniranje i obrazovanje djece sa dijabetesom i njihovih porodica je odgovarajuća alternativa bolničkom programu.**

Dokazi o ulozi intenzivne inicijalne terapije za brzo postizanje normoglikemije su nekonzistentni. Posebno nema dokaza o održivosti efekta bilo koje specifične inzulinske terapije na kontrolu glikemije tokom prvih nekoliko mjeseci nakon dijagnoze. Stoga se ne može dati preporuka za najadekvatniju inzulinsku terapiju koja treba biti data po dijagnostikovanju.

2.3 KONTINUIRANO VOĐENJE

Trenutno ne postoje podaci u prilog efikasnosti bilo koje druge medikacije osim inzulina u menadžmentu dijabetesa tipa 1.

Trenutno ni jedna druga medikacija osim inzulina nema ulogu u saniranju dijabetesa tip 1 kod mladih.

2.3.1 INZULINSKI REŽIM

Konvencionalna terapija za dijabetes tip 1 (inzulin dva puta dnevno uz podršku multidisciplinarnog zdravstvenog tima i redovno praćenja dijabetesa i općeg zdravlja) ima raznolike rezultate.⁷

Ograničeni podaci ukazuju na poboljšanje kontrole glikemije korištenjem tri umjesto dvije injekcije na dan.^{7,16,17} 2+

Dokazi o utjecaju intenzivnog inzulinskog režima na dugotrajnu kontrolu su uglavnom izvedeni iz studije „Istraživanja kontrole i komplikacija dijabetesa“ 1+

(DCCT studija), koja je također uključivala element obimne podrške pacijentima (planiranje ishrane i fizičkom aktivnošću, mjesečne posjete zdravstvenom timu, itd.).^{18,19} Intenzivna inzulinska terapija (četiri ili više injekcija dnevno, ili inzulinska pumpa) značajno poboljšavaju kontrolu glikemije kroz duži period u poređenju sa konvencionalnom inzulinskom terapijom (dvije injekcije na dan). DCCT nije uključivao djecu mlađu od 13 godina i, zbog dizajna studije, nemoguće je razdvojiti koristi intenzivne inzulinske terapije od koristi intenzivne podrške.

B Intenzivna inzulinska terapija bi se trebala primjeniti kao dio sveobuhvatnog programa podrške.

Iako ne postoje dokazi o najefikasnijem obliku programa podrške, uopšte govoreći tu se radi na boljem kontaktu između pacijenata i njihovih porodica sa lokalnim multidisciplinarnim timom zdravstvenih radnika koji sprovode specifične strategije brige o zdravlju.

Rizik od hipoglikemije se povećava sa intenzivnom terapijom,^{18,19} ali brzodjelujući analozi inzulina, kao dio režima od tri ili četiri injekcije mogu umanjiti hipoglikemiju.^{20, 21, 22} 1⁺
2⁺

C Inzulinski režim treba biti prilagođen svakom pojedinom djetetu da bi se postigla najbolja moguća kontrola glikemije bez onesposobljavajuće hipoglikemije.

- Postprandijalni analog inzulina se može bezbjedno koristiti i kod veoma male djece sa nepredvidivim rasporedom hranjenja.

2.3.2 DIJETETSKA UPUTSTVA

Pokazalo se da režim koji sadrži dijetetsko uputstvo poboljšava kontrolu glikemije.^{18,19} Postoje ograničeni podaci koji se tiču optimalne dijetetske terapije.²³ Nema dovoljno podataka da bi se za bilo kvalitativni ili kvantitativni pristup moglo reći da je najefikasniji modus dijetetske terapije. 1⁺
2⁺

B Dijetetski savjet se preporučuje kao dio sveobuhvatnog plana za poboljšanje kontrole glikemije.

- Kad god je moguće specijalističke dijetetske savjete bi trebao davati nutricionista sa ekspertizom u dječijem dijabetesu.

2.4 PSIHOLOŠKE INTERVENCIJE

Faktori koji doprinose povećanju rizika od razvoja psiholoških problema kod mladih sa dijabetesom uključuju:

- nekooperativnost (strategije kojima ne pokušava aktivno riješiti poteškoću sa kojom se suočio)²⁴
 - postojanje prevelike odgovornosti za dijete²⁴
 - porodični konflikt²⁴
 - nedostatna komunikacija, i unutar porodica i sa dijabetološkim timom²⁵
 - nizak socioekonomski status²⁵
 - netradicionalna struktura porodice²⁶
 - loše zdravlje majke, posebno depresija.²⁷
- 2⁺

Poremećaji hranjenja su češći kod adolescenata sa dijabetesom u poređenju sa vršnjacima bez dijabetesa što može imati štetne efekte na kontrolu glikemije.^{28,29} | 2⁺⁺

B Preporučuje se redovna psihološka procjena sa posebnim osvrtom na neadekvatne *coping* strategije i poremećaje hranjenja.

Korištenjem potvrđenih instrumenata implementiranih od strane obučenog praktičara, moguće je identifikovati specifične psihološke probleme (npr. neadekvatne *coping* strategije), koje se mogu odražavati na buduću kontrolu glikemije, u momentu dijagnostikovanja i 1-2 godine kasnije.³⁰ | 2⁺

Psihološke ili obrazovne intervencije imaju pozitivne efekte na psihološke rezultate, znanje o dijabetesu i kontrolu glikemije.³¹ Podržavanje učešća roditelja poboljšava kontrolu glikemije.^{32,33} | +

Intervencije koje promovišu *coping* sposobnosti posebno dizajnirane za dijabetes su korisne i doprinose efikasnosti intenzivnog saniranja.^{34,35} | 1⁺

A Preporučuje se korištenje kognitivnih *coping* strategija usmjerenih na probleme specifične za dijabetes.

B Treba ohrabrivati roditeljsku podršku i porodičnu komunikaciju sa ciljanim psihološkim tretmanom porodičnog raskola i posljedičnih faktora stresa.

2.5 DUGOTRAJNE KOMPLIKACIJE I PRAĆENJE

2.5.1 RIZIK OD MIKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA

Rani poremećaj kod djece i adolescenata (npr. mikroalbuminurija, retinopatija) najavljuju kasniji razvoj dugotrajnih mikrovaskularnih komplikacija.^{18,19,36,37} | 2⁺

Održavanje glikemije što bliže normalnim vrijednostima značajno smanjuje dugotrajni rizik od mikrovaskularnih oboljenja.^{18,19} Loša kontrola glikemije (HbA_{1c}>10%) tokom vremena kod mladih osoba sa dijabetesom povećava rizik od nastanka retinopatije otprilike osam puta.¹⁹ | 1⁺

A Da bi se smanjio rizik od dugotrajnih mikrovaskularnih komplikacija, cilj za sve mlade osobe sa dijabetesom je optimiziranje glikemije u pravcu normalnog nivoa.

2.5.2 PRAĆENJE RANIH ZNAKOVA MIKROVASKULARNE BOLESTI

Literatura je zbunjujuća kada se radi o vremenu početka praćenja stanja kod mladih ljudi sa dijabetesom. Starost i pubertet se opisuju bez ikakve striktno definicije. Zbog jasnoće i jednostavnosti grupa za razvoj vodiča sugerise 12 godina starosti i kod dječaka i kod djevojčica.

Rani mikrovaskularni poremećaji se mogu pojaviti prije puberteta, koji ih onda izgleda ubrzava.³⁸ | 2⁺

Nekoliko grupnih studija ukazuju na mogućnost otkrivanja sljedećeg kod mladih sa dijabetesom:

- retinopatiju (oftalmoskopijom ili fotografijom fundusa) ³⁹
- mikroalbuminuriju (stopom ekskrecije albumina (AER) ili odnosom albumina i kreatinina (ACR)) ⁴⁰⁻⁴²
- hipertenziju ⁴³⁻⁴⁵

2⁺, 3

C Od 12 godine mlade osobe sa dijabetesom trebaju obavljati godišnji pregled retine.

C Od 12 godine mlade osobe sa dijabetesom trebaju testirati godišnje urin na mikroalbuminuriju (noćni AER ili prvi jutarnji ACR).

D Krvni pritisak bi se trebao godišnje mjeriti kod mladih osoba sa dijabetesom od 12 godine.

- Mlade osobe sa dijabetesom kod kojih se nađu nenormalni nivoi mikroalbuminurije ili hipertenzija bi trebali pojačati napore u optimiziranju kontrole glikemije da bi se usporilo pogoršanje prema mikrovaskularnoj bolesti.

Ne postoje dokazi da ima koristi od rutinskih pregleda na autonomnu neuropatiju ili hiperlipidemiju.

2.5.3 UDRUŽENA STANJA

Primjećeno je da su oboljenja tireoide i celijakija češća kod mladih sa dijabetesom tip 1 nego kod njihovih vršnjaka bez dijabetesa. ⁴⁶⁻⁴⁸ I oboljenje tireoide i celijakija se mogu pojaviti sa minimalnim simptomima koji se lako previde u toku rutinskih pregleda.

C Potrebno je obavljati skrining mladih osoba sa dijabetesom na oboljenje tireoide i celijakiju na početku dijabetesa i periodično tokom života.

Postoje standardni krvni testovi za skrining na oboljenja štitnjače i celijakiju, ali su podaci koji bi ukazali na specifičnu učestalost pregleda nedovoljni.

3. Kontrola načina života

Mijenjanje štetnih faktora u načinu života je važan aspekt u menadžmentu dijabetesa i tipa 1 i tipa 2. Odgovarajuća kontrola faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja kao što su pušenje, nedostatak fizičke aktivnosti i neadekvatna ishrana je posebno važna za prevenciju makrovaskularnih bolesti. Mikrovaskularne bolesti također mogu biti pod utjecajem štetnih navika kao što je npr. pušenje. Međutim, u pomaganju pacijentima da modificiraju određena ponašanja moraju se uzeti u obzir drugi faktori, kao što je pacijentova volja da se promijeni, njihov doživljaj dijabetesa i drugi faktori koji mogu imati veze sa njihovim dijabetesom, kao što su depresija i negativne posljedice po kvalitet života.

Ovo poglavlje smjernica je podijeljeno u sljedeća područja: sprovođenje intervencija u načinu života; samostalno praćenje; kvalitet života i depresija; i specifične oblasti koje se tiču pušenja, fizičke aktivnosti, zdrave ishrane i alkohola. Preporuke u ovih nekoliko područja su podržane podacima iz velikih studija sprovedenih u opštoj populaciji i takve preporuke su shodno tome i stepenovane.

3.1 SPROVOĐENJE INTERVENCIJA U NAČINU ŽIVOTA

3.1.1 KOJE SU SE INTERVENCIJE U NAČINU ŽIVOTA POKAZALE EFIKASNIM KOD DIJABETESA?

- Intenzivne intervencije koje uključuju česte kontakte sa zdravstvenim radnicima, telefonske kontakte, višestruke injekcije i samopraćenje su doveli do poboljšanja u samostalnom nošenju sa bolešću.¹⁸
- Obrazovanje koje je dopunjeno dodatnom podrškom/praćenjem i modifikacijama ponašanja može rezultirati u poboljšanjima metaboličkih i psihosocijalnih rezultata.⁴⁹⁻⁵¹
- Kompjuterizovani programi koji pružaju obrazovanje i pokreću proces samostalne brige o dijabetesu imaju dokazane koristi što se tiče i metaboličkih i psihosocijalnih rezultata.^{52,53}
- Raznolike psihološke intervencije koje uključuju modifikacije ponašanja, motivacione razgovore, osnaživanje i aktiviranje pacijenta imaju pozitivne efekte na rezultate. Međutim, ove intervencije uveliko variraju i nije moguće utvrditi koji element ima dokazanu vrijednost.
- Intervencije koje se zasnivaju na teoretskim modelima ili na osnovu znanja imaju bolje ishode.

1⁺⁺, 1⁺,
2⁺⁺

A

Pacijentima sa dijabetesom treba ponuditi intervencije koje se zasnivaju na validnim teoretskim okvirima.

B

Obrazovni programi, kompjuterizovani paketi i telefonsko obavještanje bi trebali biti razmatrani kao dio multidisciplinarnog programa intervencija u vezi načina života.

Nema dokaza da su intervencije iz sekundarne njege efikasnije od onih koje se čine u primarnoj njezi. Nema utvrđenih dokaza u vezi dugoročnih rezultata obrazovnih intervencija.

Dokazi o ulozi uvjerenja u vezi zdravlja u samostalnom saniranju dijabetesa su nejasni.

Telefonski ili pismeni podsjetnici kojima se osobe sa dijabetesom podsjećaju da trebaju doći u kliniku ili na zakazane termine su efikasan metod poboljšanja odaziva. 4

⁵⁴

3.1.2 OBUČAVANJE ZDRAVSTVENIH RADNIKA U PRUŽANJU INTERVENCIJA U VEZI SA NAČINOM ŽIVOTA

Kada osoblje iz primarne zdravstvene zaštite koje je obučeno u pristupu koji je fokusiran na pacijenta pruža intervencije u načinu života zadovoljstvo i znanje pacijenata se poboljšavaju. 1⁺

Jedna studija je ukazala da medicinske sestre iz primarne zaštite koje su bile u kontaktu sa dijabetološkim edukatorima imaju bolje znanje o dijabetesu od sestara koje nisu dobile specifično dijabetološko obrazovanje i njega koju pružaju je na višem nivou standarda. 3

B Zdravstveni radnici bi trebali biti obučeni u dijabetološkim intervencijama fokusiranim na pacijenta.

3.2 SAMOSTALNO PRAĆENJE KONTROLE GLIKEMIJE

Literaturu iz ove oblasti je teško procijeniti. Mnoge studije se ne mogu upoređivati jer su grupe pacijenata bile različite i praćenje glukoze je obično bilo samo jedan dio multifaktorskog programa intervencije. ⁵⁷ Međutim, sveobuhvatni paketi njege koji uključuju samostalno praćenje glukoze su obično efikasni u poboljšavanju kontrole glikemije kod dijabetesa tip 1.

Ni jedna studija nije adekvatno procijenila koristi praćenja glukoze na kontrolu glikemije, ili relativne koristi praćenja glukoze u krvi na spram testiranja urina. Uopćeno, testiranje urina je jeftinije od testiranja krvi. Međutim preferentni metod praćenja glukoze varira prema tipu dijabetesa. Neki pacijenti sa dijabetesom tip 2 preferiraju testiranje urina dok pacijenti sa dijabetesom tip 1 izgleda favoriziraju krvno testiranje.

3.3 KVALITET ŽIVOTA I DEPRESIJA

Pitanja kvaliteta života i depresija su važni faktori koji mogu utjecati na pacijentovu sposobnost upravljanja svojim dijabetesom.

3.3.1 DEPRESIJA I DIJABETES

Depresija je češća kod osoba sa dijabetesom nego u opštoj populaciji. ^{58,59} Prisustvo mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija se povezuje sa većom prevalencom depresije i lošijim kvalitetom života. ⁶⁰⁻⁶² Remisije depresije su često povezane sa poboljšanjem kontrole glikemije. ^{58, 62} 1⁺
2⁺⁺
4

Antidepresivna terapija selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) je koristan tretman kod depresivnih pacijenata sa dijabetesom i može poboljšati kontrolu glikemije ⁶³, međutim triciklični antidepresivi mogu imati štetne efekte na metaboličku kontrolu. ⁶⁴ 1⁺

Kognitivna bihevioralna terapija (CBT) je psihološki tretman kojim se pokušava naći veza između osjećanja osobe i šema u razmišljanju koje se nalaze u osnovi njihove tjeskobe. CBT, programi psihoterapije i treninzi u vještinama štíćenja su korisni u tretmanu depresije kod pacijenata sa dijabetesom.⁶⁵⁻⁶⁷ Međutim, kognitivna bihevioralna terapija je manje efikasna kod pacijenata sa komplikacijama.⁶²

1⁺⁺, 1⁺, 2⁺

- B** Zdravstveni radnici bi trebali biti svjesni efekata depresije na dijabetes.
- B** Kod svih osoba sa dijabetesom bi trebalo obratiti pažnju na depresiju i ponuditi im odgovarajuću terapiju
- B** SSRI se preporučuju za razliku od tricikličnih antidepresiva za tretman depresije kod pacijenata sa dijabetesom.

Postoje neki dokazi da se negativni životni događaji mogu odraziti na lošiju kontrolu dijabetesa.⁶⁸

2⁺

- Zdravstveni radnici bi trebali biti svjesni potencijalnih efekata životnih zbivanja na stres i odnos prema brizi o sebi kod pacijenata.

3.3.2 KONTROLA DIJABETESA I KVALITET ŽIVOTA

Teška hipoglikemija može štetno utjecati na kvalitet života kod pacijenata koji uzimaju inzulin, posebno kod onih novodijagnosticiranih. Poboljšanja u kontroli glukoze u krvi se povezuju sa poboljšanjima u kvaliteti života, u slučaju da nema porasta hipoglikemičnih epizoda.^{69,70} Izgleda da učestalost prilagođavanja doze inzulina nema efekta na kvalitet života.^{17, 69-71}

1⁺

- B** Pacijenti i zdravstveni radnici bi trebali poduzeti sve mjere kako bi se izbjegle teške hipoglikemije, posebno kod onih koji su novodijagnosticirani.

3.4 PRESTANAK PUŠENJA

Pušenje je dokazani faktor rizika za kardiovaskularne i druge bolesti, Međutim, postoje suprostavljeni dokazi koji se tiču efekta pušenja na kontrolu glikemije.

3.4.1 PROCJENA SPREMNOSTI ZA PROMJENU PUŠAČKOG PONAŠANJA

U procjenjivanju spremnosti za prestanak pušenja su korišteni standardni modeli za mjerenje stadija promjene (prethodno razmatranje, razmatranje, priprema, akcija, održavanje i relaps). Postoje neki dokazi da intervencije kroz razgovor o dobrim stranama prestajanja pušenja mogu biti korisnije od prethodnog razmatranja i razmatranja, dok intervencije usmjerene na poboljšanje vlastite efikasnosti mogu biti od veće koristi kod onih koji se pripremaju da prestanu.^{72,73}

3

D Model koji koristi stadije promjene može pomoći zdravstvenim radnicima da uvide koliko je osoba spremna da prestane pušiti.

3.4.2 TRETMANI IZBORA

Običan savjet da se prestane pušiti dat od strane liječnika, medicinske sestre ili savjetnika ima mali ali značajan efekat (apsolutna stopa prestajanja je povećana za 2,5 – 14,7 %).⁷⁴⁻⁷⁶ Pojačavanje intenziteta savjeta je marginalno efikasnije. Grupna bihevioralna terapija je efikasnija nego materijali za samopomoć ali nije dokazano da je efikasnija i od individualnog savjeta.^{74,77} 1⁺⁺

A Zdravstveni radnici koji se bave njegom pacijenata sa dijabetesom trebali bi ih savjetovati da prestanu pušiti.

Nikotinska zamjenska terapija (NRT) je efikasna u povećanju stope prestanka za 1,5 do 2 puta.⁷⁸ Svi komercijalno dostupni oblici zamjene (guma za žvakanje, flaster, nazalni sprej, inhalator i sublingvalne tablete) imaju uveliko sličnu efikasnost. Apsolutna snaga efekta će ovisiti o okruženju. Nema dokaza o efikasnosti NRT kod onih koji puše manje od 15 cigareta na dan. NRT može imati bolji efekat kod visoko ovisnih pušača ali je moguće da im bude potrebna veća doza. Pokazalo se da je osam sedmica terapije flasterom jednako efikasno kao i dugotrajnija terapija.⁷⁸ 1⁺⁺

B Nikotinska zamjenska terapija se treba obezbjediti onima koji puše više od 15 cigareta na dan a žele prestati. Terapija u obliku koji je za pacijenta prihvatljiv treba se obezbjediti u trajanju do osam sedmica.

Bupropion povećava stopu prestanka pušenja.⁷⁹ Kombinacija ovog preparata sa nikotinskim flasterom je efikasnije od korištenja samog flastera. U toku dvije studije koje su demonstrirale ove efekte data je terapija u trajanju od jedne sedmice prije i sedam ili osam sedmica nakon prestajanja pušenja.^{80,81} Kombinacija bupropiona sa nikotinskim flasterom povećala je krvni pritisak kod nekih pacijenata. 1⁺⁺, 1⁺

Gore spomenute studije se nisu specifično bavile osobama sa dijabetesom. Sažetak karakteristika proizvoda preporučuje niže doze bupropiona na oralne hipoglikemijske agense ili inzulin, jer postoji veći rizik od konvulzivnih napada.

B Bupropionska terapija (u odsustvu kontraindikacija) bi mogla biti korištena sama ili sa nikotinskom zamjenom, ako se prati krvni pritisak.

3.4.3 OSTALI TRETMANI

Klonidin i nortriptilin mogu povećati stopu prestajanja pušenja, međutim postoje određeni nusfekti korištenja klonidina.^{79,82} 1⁺⁺

B Druge terapije koj se mogu razmatrati uključuju klonidin i nortriptilin, međutim potrebno je povesti računa o praćenju štetnih efekata.

Akupunktura i tretman srebro acetatom su neefikasne intervencije u prestajanju pušenja.^{83,84} | 1⁺⁺

B Akupunkturu ili srebro acetat ne bi trebalo koristiti kao dio strategije za prestajanje pušenja.

Dokazi o efektima hipnoterapije, savjetovanja i podrške medicinskih tehničara i sestara i terapije brze averzije prema pušenju na prestajanje pušenja kod pacijenata sa dijabetesom su suviše nedostadni da bi bili osnov za preporuke.

3.4.4 PRAĆENJE

Vraćanje pušenju ostaje problem čak i kod onih pacijenata koji su uspješno prestali pušiti na godinu dana. Stopa vraćanja je zabilježena na 23 -40%^{85,86} | 1⁺

B Zdravstveni radnici bi trebali kontinuirano pratiti pušački status kod svih grupa pacijenata.

3.5 VJEŽBANJE I FIZIČKA AKTIVNOST

3.5.1 DEFINICIJE

Fizička aktivnost je definisana kao bilo kakav pokret skeletnih mišića koji troši energiju preko nivoa potrošnje u mirovanju (npr. hodanje, vrtlarjenje, penjanje stepenicama).

Vježbanje je podvrsta fizičke aktivnosti koja se obavlja sa ciljem poboljšavanja ili održavanja nekog aspekta kondicije (npr. aerobik, snaga, fleksibilnost, balansirani indeksi tjelesne mase). Često se radi pod nadzorom (npr. u grupi), sistematski i redovno (npr. trčanje, plivanje, pohađanje časova vježbanja).

3.5.2 EFEKTI FIZIČKE AKTIVNOSTI NA PREVENCIJU DIJABETESA

Redovna fizička aktivnost dovodi se u vezu sa smanjenim rizikom razvoja dijabetesa tip 2. Ovo smanjenje rizika je konzistentno u cijelom rasponu intenziteta i učestalosti aktivnosti, sa efektom koji ovisi o količini. Veća učestalost aktivnosti potvrđuje veću zaštitu od razvoja dijabetesa tip 2 i to vrijedi i za jači i za srednji intenzitet aktivnosti. Dužina vremena potrebna za potvrđivanje rezultata je više od godinu dana a prema trenutnim dokazima potreban je minimum od četiri godine.⁸⁷⁻⁹³ | 2⁺⁺, 2⁺

Program prevencije dijabetesa (DPP) je velika studija koja se trenutno odvija da bi se odredilo da li intenzivne intervencije u načinu života ili tretmani sa metforminom odgađaju ili spriječavaju nastanak dijabetesa. Preliminarni rezultati ukazuju značajno smanjenje u progresiji od IGT prema dijabetesu kod pacijenata koji prate program intenzivnog upravljanja načinom života.⁹⁴

B Sve osobe treba savjetovati da održavaju barem srednji nivo fizičke aktivnosti (npr. dnevne šetnje) kao dugotrajnu modifikaciju načina življenja.

3.5.3 PROCJENA FIZIČKE AKTIVNOSTI

Fizička aktivnost je ponašanje koje je veoma teško mjeriti pošto sadržava vrstu aktivnosti, trajanje, učestalost i intenzitet. Ne postoji zlatni standard i tehnike se kreću u rasponu od praćenje srčanog rada do brojača pokreta i ličnih izvještaja. Lični izvještaj je najlakši format ali često dolazi do pretjeranog izvještavanja o minutama provedenim u aktivnostima. The Scottish Physical Activity Questionnaire (Škotski upitnik o fizičkoj aktivnosti) je primjer jednog formata ličnog izvještavanja koji je poznat po vrijednosti i pouzdanosti u procjenjivanju aktivnosti srednjeg intenziteta.⁹⁵ Kao i kod prestanka pušenja (*vidi sekciju 3.4*), u procjenjivanju je važno kakvu vrstu podrške pacijent treba za povećanje ili održavanje fizičke aktivnosti da bi se spoznao njihov stadij promjene. Skala za mjerenje stope doživljenog napora je korisna u procjeni intenziteta tjelovježbe, posebno kod osoba sa autonomnom neuropatijom koji imaju smanjen maksimalni broj srčanih otkucaja.⁹⁶

4

3.5.4 FIZIČKA AKTIVNOST I VJEŽBANJE ZA OSOBE SA DIJABETESOM

Postoje različiti vodiči u vezi fizičkih aktivnosti i vježbanja za opštu populaciju. Na primjer, za aerobnu kondiciju preporučuje se minimum od 20 minuta kontinuirane aerobne vježbe sa postizanjem barem 50% maksimalnog aerobnog kapaciteta (što je jednako brzom hodanju za osobe sa niskim nivoima kondicije) tri dana sedmično.⁹⁷ Zdravstveno-obrazovni odbor za Škotsku (The Health Education Board for Scotland) (www.hebs.co.uk) preporučuje pristup u dva stadija. Prvi stadijum je podsticanje osoba koje se malo kreću da se kumulativno bave srednjom fizičkom aktivnošću u trajanju od trideset minuta svaki dan veći dio sedmice. Drugi stadij je poticanje onih koji su zainteresovani, motivisani i već aktivni da se uključe u žustrije aktivnosti barem tri dana sedmično.

4

Osoba sa dijabetesom tip 2 bi se trebale baviti fizičkim aktivnostima ili vježbom barem svaki drugi ili treći dan da bi se održala poboljšanja u kontroli glikemije. Sa aspekta prilagođavanja inzulina i slično, moguće je da će za osobe sa dijabetesom tip 1 biti lakše da se bave fizičkim aktivnostima ili vježbaju svak dan.⁹⁸

Obično se preporučuju aerobne vježbe izdržljivosti, mada je i trening sa malim težinama i velikim brojem ponavljanja koristan.⁹⁹

1+

D Vježbe i fizičke aktivnosti (uključujući aerobni i/ili trening sa malim opterećenjima) bi se trebale obavljati redovno.

Nisu nađeni dokazi zasnovani na istraživanjima koji opisuju kako promovisati fizičku aktivnost kod pacijenata sa dijabetesom. Eksperti sugerišu korištenje socijalno kognitivnih modela i kreiranje savjeta prema osobi i specifično za situaciju dijabetesa.¹⁰⁰

4

D Savjete o vježbama i fizičkim aktivnostima treba da budu individualno prilagođene i dijabetes-specifične i trebaju sadržavati implikacije za saniranje glukoze.

Dokazi iz nedijabetesne populacije sugerišu da obučavanje u CBT sposobnostima, prilagođavanje uputa stadiju promjene stava prema fizičkoj aktivnosti i pružanje trajne podrške (za sve stadije) će poboljšati dugoročno pridržavanje programu.¹⁰¹ Najbolji način aktivnosti koji omogućuje pridržavanje je kućna, individualna, fizička aktivnost u skladu sa načinom života srednjeg intenziteta (npr. aktivnosti koje su ugrađene u svakodnevni život kao što je hodanje, vrtlarjenje ili penjanje stepenicama).^{102,103} Izgleda da je neophodna kontinuirana podrška da bi se održalo pridržavanje, mada je potrebni intenzitet podrške još uvijek nepoznat.¹⁰⁴

1⁺, 4

C Da bi se pridržavanje dovelo do maksimuma, programi vježbi treba da budu prilagođeni kućnim uslovima i praćeni kontinuiranom podrškom koja sadrži obrazovanje u kognitivno-bihevioralnim sposobnostima i savjete koji su prilagođeni stadijumu promjene kod date osobe.

3.5.5 SAVJETI ZA PACIJENTE KOJI UZIMAJU INZULIN ILI ORALNE ANTIDIJABETIKE

Vježbe uz normalnu dozu inzulina i bez dodatnih ugljikohidrata značajno povećavaju rizik od hipoglikemije za vrijeme i nakon vježbe. Ako se vježbanje može predvidjeti, smanjenje normalne doze inzulina (za do 65% za žustro vježbanje u trajanju od 45 minuta) će značajno smanjiti rizik od hipoglikemije i odgođene hipoglikemije.¹⁰⁵

2⁺

Količina inzulina za koju se doza treba smanjiti će ovisiti o trajanju i intenzitetu vježanja, nivoima inzulina i glikemije prije vježbe i dobu dana. Ako se vježbanje ne može predvidjeti i normalna doza inzulina je već uzeta, uzimanje dodatnih ugljikohidrata prije vježbanja će smanjiti rizik od hipoglikemije.

Ubrizgavanje inzulina u područja koja će biti izložena vježbama povećava njegovu apsorpciju a time i rizik od hipoglikemije i stoga je to potrebno izbjegavati.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

2⁺

C Pacijentima koji uzimaju insulin potrebno je pružiti individualizirane savjete kako da izbjegnu hipoglikemiju za vrijeme vježbanja prilagođavanjem unosa ugljikohidrata, smanjenjem doze inzulina i odabirom mjesta ubrizgavanja.

Visoke temperature takođe mogu ubrzati apsorpciju inzulina. Ovo se mora uzeti u obzir kada se vježba u okruženju sa visokim temperaturama. Moguće je da se doza inzulina dodatno treba smanjiti.

4

Pacijent koji koriste oralne antidijabetike, kao što su sulfonilurea preparati takođe mogu biti pod rizikom u toku vježbanja.

3.5.6 DIJABETESNE KOMPLIKACIJE I FIZIČKO VJEŽBANJE

Nema poznate povezanosti između učestvovanja u fizičkoj aktivnosti i razvoja ili pogoršanja dijabetesnih komplikacija, iako tjelovježba u toku nedostatka inzulina može uzrokovati hiperglikemiju.¹⁰⁵

4

Istraživanja pokazuju da vrlo intenzivno vježbanje može prolazno povećati stopu ekskrecije albumina kod osoba sa i bez dijabetesa. Nema dokaza za brže napredovanje nefropatije ili retinopatije kod osoba sa dijabetesom koje intenzivno vježbaju.^{108,109} Međutim, teoretski, hemodinamske promjene koje prate vrlo intenzivno vježbanje mogu imati štetne efekte na razvoj mikrovaskularne bolesti.

2⁺

Izjava o zajedničkom stavu Američkog udruženja za dijabetes (American Diabetes Association) i Američko udruženje za sportsku medicinu (American College of Sports Medicine)^{97,98} preporučuje da pacijenti sa dijabetesom koji planiraju srednje do vrlo intenzivno bavljenje tjelovježbom trebaju proći stepenovano testiranje u toku vježbi ako se na njih odnose jedan ili više od dole navedenih kriterijuma:

- starost > 35 godina
- dijabetes tip 2 > 10 godina trajanja
- dijabetes tip 1 > 15 godina trajanja
- prisustvo bilo kojih drugih faktora rizika od kardiovaskularnih bolesti (CVD)
- prisustvo mikrovaskularne bolesti (retinopatija ili nefropatija, uključujući mikroalbuminuriju)
- periferalna vaskularna bolest
- autonomna neuropatija.

4

Stepenovano testiranje u toku vježbanja nije standardna klinička praksa u Velikoj Britaniji, međutim može dati korisne informacije ako to dopuste vrijeme i resursi.

Rizik od infarkta miokarda (MI) se povećava nakon napornog vježbanja kod inače neaktivnih u poređenju sa aktivnim osobama sa dijabetesom tip 1.¹¹⁰

2⁺

D Pacijenti sa postojećim komplikacijama dijabetesa trebaju obaviti zdravstveni pregled prije uključivanja u programe vježbanja.

D Inače neaktivnim osobama sa dijabetesom se preporučuje postepeno uvođenje i inicijalne fizičke aktivnosti niskog intenziteta.

3.6 ZDRAVA ISHRANA

3.6.1 PREPORUČENA DIJETA ZA OSOBE SA DIJABETESOM

Zdrava ishrana je od ključne važnosti kao dio zdravstvene njege kod dijabetesa i ima korisne efekte na težinu, metaboličku kontrolu i opšte dobrostanje. Posebno, kontrola težine kod pretilih osoba sa dijabetesom se dovodi u vezu sa poboljšanjem kontrole glikemije.^{111,112}

1⁺, 4

3.6.2 DIJETETSKE INTERVENCIJE ZA PREVENCIJU NASTANKA DIJABETESA

Podaci koji se tiču uloge posebnih dijetetskih interventnih programa su konfliktni. Studije pokazuju ili pozitivan efekat ili izostanak efekta, ali nema dokaza o štetnim

1⁺

efektima. Nedavno je jedno veliko istraživanje u Finskoj pokazalo kratkotrajnu redukciju u razvoju dijabetesa tip 2 kod visokorizičnih osoba (gojaznost i oštećena tolerancija na glukozu) kroz poticanje promjene načina života, uključujući dijetu i vježbanje. Nije moguće utvrditi koji su aspekti programa bili uspješni.¹¹⁶ Međutim, druge studije su pokazale da ako gojazne osobe izgube na težini, bilo kojim načinom, njihov rizik od dobivanja dijabetesa se smanjuje.^{89,112,117-119}

B Gojazne osobe i oni koji su visokorizični za dobivanje dijabetesa trebaju biti potaknuti da smanje svoj rizik kroz promjene u načinu života.

3.6.3 DIJETETSKA PROCJENA U KLINIČKOJ PRAKSI

Postoji nekoliko studija koje su ispitale validnost dijetetske procjene u kliničkoj praksi, posebno kod pacijenata sa dijabetesom. Napravljeni su upitnici za lične izvještaje i trenutno se provjeravaju.¹²⁰⁻¹²⁵ Najtačniji oblik dijetetske procjene je sedmodnevno bilježenje težine hrane, iako je to nepraktično u kliničkim uslovima. Procjena dijete u kraćim periodima je manje precizna.¹²⁶

3.6.4 PROCJENA SPREMNOSTI NA PROMJENU NAČINA ISHRANE

Transtoeoretski model praćenja stadija promjene je validan u procjeni navika ishrane.¹²⁷ U kliničkoj praksi se lako primjenjuju upitnici za procjenu stadija promjene kod pacijenta.^{128,129}

D Prije davanja dijetetskog savjeta pacijentima sa dijabetesom, potrebno je obaviti procjenu spremnosti na promjenu načina ishrane.

3.6.5 PODSTICANJE PROMJENE ISHRANE U KLINIČKOJ PRAKSI

Korištenje bihevioralnog pristupa u dijetološkim intervencijama kod pacijenata sa dijabetesom pokazuje klinički značajne koristi kroz gubitak tjelesne težine, HbA_{1c}, lipide i vođenje brige o sebi do dvije godine nakon inicijalne intervencije.¹³⁰⁻¹³⁶ Međutim, nije uvijek moguće utvrditi da li je korisni efekat u potpunosti moguće pripisati intervenciji, ili on ovisi o tome kako i gdje se njega obavlja.

Intenzivna terapija ili kontakti sa pacijentima sa dijabetesom pokazuju klinički korisne efekte na kontrolu tjelesne težine i glikemije za vrijeme trajanja intervencije. Više edukacije i kontakata izgleda da poboljšava efekte.¹³⁷⁻¹⁴¹ Programi sa prethodno pripremljenim obrocima pokazuju značajne kliničke koristi u smislu kontrole tjelesne težine, krvnog pritiska, glikemije i lipida u toku trajanja studije ali nisu praktični izvan eksperimentalnog okruženja.¹⁴²⁻¹⁴⁵

B Kliničke intervencije usmjerene na promjenu ishrane će biti uspješnije ako je uključen psihološki pristup zasnovan na teoretskim modelima.

3.7 ALKOHOL

Kod osoba sa dijabetesom tip 1, konzumiranje 2-3 čaše vina odjednom u mirovanju nema značajnog efekta na krvnu glukozu do 10 sati nakon konzumacije.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ | 1+

Kod osoba sa dijabetesom tip 2, konzumacija 2-3 čaše vina ili ekvivalent piva može rezultirati u neznatnom porastu glukoze u krvi, ali bez povećanog rizika od hipoglikemije.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Međutim, ako pacijenti sa dijabetesom tip 2 vježbaju nakon konzumacije alkohola krvna glukoza može pasti i na do 27% od osnovne vrijednosti, ali u laboratorijskim uslovima nije bilo povećanja rizika od nastanka hipoglikemije.¹⁵⁰ | 1+

Svi pacijenti sa dijabetesom bi trebali biti svjesni visoke kalorijske vrijednosti alkohola i koje implikacija na tjelesu težinu može imati njegova pretjerana konzumacija.

B

Pacijente sa dijabetesom treba informisati da mogu konzumirati 3 jedinice alkohola sa minimalnim efektom na glukozu u krvi. Pacijete treba upozoriti da ako kombinuju vježbanje i konzumiranje alkohola može doći do većeg snižavanja glukoze u krvi.

✓

Pretjerana konzumacija alkohola je povezana sa pogoršanjem opšteg zdravstvenog stanja i može dovesti do povećanja tjelesne težine, smanjene plodnosti i gubitka pamćenja. Kao i u opštoj populaciji, konzumiranje alkohola treba ograničiti na 3-4 jedinice dnevno kod muškaraca i 2-3 jedinice dnevno kod žena.

4 Menadžment kardiovaskularnih bolesti kod dijabetesa

4.1 EPIDEMIOLOGIJA

Morbiditet i mortalitet od kardioavaskularnih bolesti (CVD) su dva do pet puta veći kod pacijenata sa dijabetesom u poređenju sa zdravom populacijom.¹⁵²⁻¹⁵⁸ Pokazalo se da žene sa dijabetesom imaju viši relativni rizik od smrti od kardiovaskularne bolesti nego muškarci, iako je apsolutni rizik niži.^{156,159,160} Dijabetes se dovodi u vezu sa uvećanim mortalitetom, čak i u područjima sa postojećim visokim stopama smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Ovaj povećni mortalitet je prisutan u svim starosnim grupama, najaglašeniji je u grupi mladih sa dijabetesom tip 1 i dalje se pogoršava sa lošom socioekonomskom situacijom. Očekivano trajanje života i kod žena i kod muškaraca sa dijabetesom tip 2 u starosti od 40 godina je smanjeno za osam godina u odnosu na osobe bez dijabetesa.^{161,162} Kod južnoazijata sa dijabetesom povećana je prevalencija kardiovaskularnih bolesti^{156,157} iako Studija budućeg dijabetesa u Velikoj Britaniji (UKPDS) ne pokazuje povećanje incidence akutnog miokardijalnog infarkta u poređenju sa bjelačkom populacijom.¹⁶³

4.2 KARDIOVASKULARNI FAKTORI RIZIKA

Pušenje cigareta

Prevalencija pušenja je znatno veća među pacijentima sa dijabetesom nego među nedijabetičnom populacijom (33% na spram 27%).¹⁶⁴

Pušenje je nezavisan faktor rizika kod osoba sa dijabetesom¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ i dodatno povećava kardiovaskularni rizik¹⁶⁸ | 2⁺⁺

Dislipidemija

Dislipidemije je uobičajeno prisutna kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.¹⁶⁹ Povećana koncentracija lipoproteina niske gustine (LDL) ili ukupnog holesterola je nezavisan faktor rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet.^{165,157} Svako smanjenje LDL holesterola za 1 mmol/l predstavlja smanjenje rizika od CVD za 36%. | 2⁺⁺

Trigliceridi su nezavisan marker povećanog rizika od kardiovaskularne bolesti kod dijabetesa tip 2.¹⁷⁰ | 2⁺⁺

Hipertenzija

Hipertenzija je u pozitivnoj vezi sa rizikom od CVD mortaliteta, sa progresivnim porastom rizika sa povećanjem sistolnog pritiska.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Smanjenje za svakih 10mm Hg sistolnog pritiska se dovodi u vezu sa 15% smanjenjem (95% CI 12-18%) rizika od smrti uzrokovane CVD u toku 10 godina.¹⁷¹ | 2⁺⁺

Hiperglikemija

Povećana glikemija (mjerena kao HbA_{1c}) rezultira u povećanju rizika od CVD morbiditeta i mortaliteta.¹⁶⁵ Smanjenje za svakih 1% u HbA_{1c} se dovodi u vezu sa 21% (95 CI 15-27%) smanjenjem rizika od smrti uzrokovane dijabetesom a posebno smanjenjem za 14% rizika od infarkta miokarda (MI) u toku 10 godina. Niži prag se ne može prikazati.¹⁷² | 2⁺⁺

Drugi potencijalni faktori rizika

Nisu nađene studije koje identifikuju debljinu kao neovisni faktor rizika kod već postojećeg dijabetesa. Pored uloge u identifikovanju pacijenata sa rizikom od dijabetesne nefropatije (*vidi sekciju 5*), mikroalbuminurija je neovisan marker koji se dovodi u vezu sa uduplavanjem kardiovaskularnog rizika.¹⁷³ Nema dovoljno dokaza da bi se odredilo da li smanjenje stope ekskrecije albumina specifično smanjuje kardiovaskularni morbiditet ili mortalitet.

4.3 PRIMARNA PREVENCIJA KORONARNE SRČANE BOLESTI

4.3.1 MODIFIKACIJE NAČINA ŽIVOTA

Za smanjenje kardiovaskularnih faktora rizika preporučuju se modifikacije načina života kako je opisano u sekciji 3.

4.3.2 FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Izvršena su mnoga velika randomizirana klinička istraživanja koja su evaluirala farmakološke tretmane u smanjenju kardiovaskularne bolesti. Do nedavno, većina

istraživanja nije randomizirala veliki dio osoba sa dijabetesom tip 1 i tip 2; dok su u kliničkoj praksi kardiovaskularne bolesti glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba sa dijabetesom.

Smanjivanje glukoze

U UKPDS podstudiji, 1.704 gojaznih pacijenata (>120% od idealne tjelesne težine) čija je plazmatska glukoza u gladovanju bila između 6,1 i 15,0 mmol/l su randomizirani na konvencionalnu (dijetetsku) terapiju (24%), ili na intenzivni tretman bilo sa klorpropamidom (16%), glibenklamidom (16%), inzulinom (24%) ili metforminom (20%). Pacijenti kojima je propisan metformin, u poređenju sa konvencionalnom grupom, imali su smanjenje rizika za 32% (95% CI 13-47%, $p=0,002$) za bilo koji ishod uzrokovan dijabetesom, za 42% za smrt uzrokovanu dijabetesom (95% CI 9-63%, $p=0,017$) i za 36% za sveukupni mortalitet (95% CI 9-55%, $p=0,011$). Među pacijentima kojima je propisana intenzivna kontrola krvne glukoze, metformin je pokazao veći efekat nego klorpropamid, glibenklamid ili inzulin kod bilo kog ishoda uzrokovanog dijabetesom, sveukupnog mortaliteta i moždanog udara.¹⁷⁴

1⁺

A Metformin treba smatrati oralnim hipoglikemičnim agensom izbora kod gojaznih pacijenata sa dijabetesom.

Antihipertenzivna terapija

Smanjenje krvnog pritiska (BP) kod osoba sa dijabetesom smanjuje rizik od makrovaskularne i mikrovaskularne bolesti.^{171,172,175}

1⁺

A Hipertenziju kod osoba sa dijabetesom treba agresivno tretirati kroz modifikacije načina života i lijekovima.

Smanjenje dijastolnog krvnog pritiska na 80 mmHg za osobe sa dijabetesom je povoljno. U Studiji optimalnog tretmana hipertenzije (HOT), najniža incidencija velikih kardiovaskularnih incidenata kod svih pacijenata se pojavila na srednjem dijastolnom pritisku od 82,5 mm Hg i dalje smanjenje ispod ove vrijednosti je davalo dodatnu sigurnost kod pacijenata sa dijabetesom. Došlo je do smanjenja za 51% u broju velikih kardiovaskularnih incidenata u ciljnoj grupi sa BP ≤ 80 mm Hg u poređenju sa ciljnom grupom sa BP ≤ 90 mm Hg ($p=0,005$).¹⁷⁶

1⁺⁺

A Ciljni dijastolni krvni pritisak kod osoba sa dijabetesom je ≤ 80 mm Hg.

U HOT studiji, iako je dijastolni pritisak bio tačno mjereno, sistolni je bio konzistentno zanemaren. Prikazani sistolni BP od 139,7 mm Hg kod pacijenata sa dijastolnim ciljem od ≤ 80 mm Hg je vjerovatnije bio bliži 146 mm Hg.¹⁷⁷ U UKPDS, postignuti sistolni BP od 144 mm Hg kod pacijenata raspoređenih na "strogu kontrolu" je primjećen kada se ciljalo na sistolni BP <150 mm Hg. U epidemiološkoj analizi, najniži rizik je primjećen kod onih sa sistolnim BP <120 mm Hg.¹⁷¹

Britansko Udruženje za hipertenziju preporučuje ciljni sistolni BP od 140 mm Hg i kod osoba sa dijabetesom i bez dijabetesa.

4

D Ciljni sistolni krvni pritisak kod osoba sa dijabetesom je <140 mm Hg.

Tijazidi, beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) i blokatori Ca kanala su efikasni u smanjenju krvnog pritiska i smanjenu rizika od kardiovaskularnih incidenata.¹⁷⁸⁻¹⁷⁹ ACE inhibitori bi se trebali smatrati terapijom izbora kod pacijenata sa mikroalbuminurijom zbog njihovog dodatnog korisnog efekta na renalnu funkciju (*vidi sekciju 5.5.2*).

1⁺⁺

Blokatori angiotenzin II receptora su korisna alternativa antihipertenzivima kod pacijenata sa kašljem ili osipom uzrokovanim ACE inhibitorima. Oni imaju slične koristi za renalnu funkciju kod pacijenata sa mikroalbuminurijom,¹⁸⁰ ali još nije dokazano da smanjuju broj kardiovaskularnih incidenata.

1⁺⁺

Aspirinska terapija

Ostaju neke nejasnoće u vezi uloge aspirina u primarnoj prevenciji. U HOT studiji niske doze aspirina su dodatno smanjivale kardiovaskularne rizike kod dobro vođenih hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom,¹⁷⁶ ali se pri njegovom korištenje mora voditi računa o balansiraju zbog potencijalnog rizika od krvarenja.

1⁺

Ovaj balans između koristi i rizika se povećava sa apsolutnim rizikom od MI koji se može procijeniti na osnovu, npr. Združenih britanskih vodiča.¹⁸¹ Korištenje aspirina i drugih antitrombocitnih agenata u primarnoj profilaksi infarkta miokarda kod visoko rizičnih pacijenata se razrađuje u SIGN smjernicama u vezi antitrombotične terapije.¹⁸²

B Aspirin u dozi od 75mg se predlaže u prevenciji ishemijske bolesti srca kod dijabetičara sa dobro kontrolisanim pritiskom, ako je procjenjeni rizik za koronarni događaj >20% u narednih 10 godina.

Smanjenje lipida

Tretman sa lijekovima za smanjenje lipida smanjuje incidente koronarne srčane bolesti ali ne i sveuzročni mortalitet kod osoba bez zabilježene kardiovaskularne bolesti. Smanjenje lipida u svrhu primarne prevencije koronarne srčane bolesti se razmatra u SIGN 40,¹¹³ što sadrži sljedeće preporuke:

4

D Kao i kod nedijabetičara, terapija lijekovima za smanjenje lipida bi se trebala uzeti u obzir kao primarna prevencija kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 bez simptoma nefropatije kada je 10-godišnji rizik od velikih koronarnih incidenata $\geq 30\%$.

D Današnje metode procjene mogu potcijeniti rizik kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 i kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i nefropatijom. Kod ovih osoba bi se terapija lijekovima za smanjenje lipida trebala uključiti na nižem stepenu rizika.

4.4 VOĐENJE PACIJENATA SA DIJABETESOM I NOVIM ILI POSTOJEĆIM VASKULARNIM BOLESTIMA

Infarkt miokarda je čest uzrok obolijevanja i smrti kod osoba sa dijabetesom, u principu liječenje već dijagnostikove bolesti srca ili infarkta je kao i kod nedijabetičara. Fatalni ishod infarkta kod dijabetičara je dva puta češći, nego kod nedijabetičara. Djelimično se ovo može objasniti da infarkt često protiče kao „nijem“, pa je vrijeme od početka infarkta do dolaska u bolnicu duže, što utiče na ishod bolesti, jer se kasni sa terapijom. Sa druge strane, autonomna vegetativna neuropatija kardiovaskularnog sistema takođe ima neželjene efekte na ishod. Na ishod mogu uticati i neki terapijski postupci, o čemu bi trebalo voditi računa.

4.4.1 UPOTREBA INZULINA

Prospektivna randomizirana kontrolisana studija sa primjenom režima intenzivirane inzulinske terapije je pokazala da je preživljavanje na ovom režimu bolje u prvoj godini nakon MI. Pokazano je da primjena infuzije inzulina-glukoza-kalijum u prvih 24h infarkta, kao intenzivirana inzulinska terapija (inzulinski tretman četiri puta dnevno) u trajanju od najmanje tri mjeseca, poboljšava šanse dugotrajnog preživljavanja, sa apsolutnim smanjenjem mortaliteta od 11%.¹⁸⁵

1⁺⁺

B

Nakon akutnog infarkta miokarda kod pacijenata sa dijabetesom treba se razmotriti intenzivni inzulinski tretman. Kod pacijenata sa akutnim IM se predlaže primjena intenzivirane inzulinske terapije tokom akutne faze i u prvih 3-6 mjeseci.

4.4.2 PRIMJENA TROMBOLITIČKE TERAPIJE

Pokazalo se da trombolitička terapija smanjuje mortalitet nakon akutnog infarkta miokarda i do 42%, bez povećanog rizika od krvarenja ili moždanog udara. Od ove terapije se ne treba ustručavati zbog straha od krvarenja retine kod pacijenata sa retinopatijom. Indikacije i kontraindikacije za trombolitičku terapiju kod pacijenata sa dijabetesom su iste kao i kod nedijabetičara.¹⁸⁶

1⁺

A

Pacijentima sa dijabetesom nakon infarkta miokarda treba dati trombolitičnu terapiju.

4.4.3 PRIMARNA KORONARNA ANGIOPLASTIKA ZA AKUTNI IM

Podgrupna analiza je pokazala da primarna angioplastika ima sličan uspjeh i kod pacijenata sa dijabetesom i kod onih bez dijabetesa, i da može biti efikasnija od trombolitičke terapije kod osoba sa dijabetesom bilo sa ili bez akutnog infarkta miokarda.^{187, 188}

2⁺

C

Kod pacijenata sa dijabetesom treba razmotriti primarnu angioplastiku za akutni infarkt miokarda

4.4.4 PRIMJENA β -BLOKATORA

Dijabetes nije kontraindikacija za korištenje β -blokatora koji smanjuju mortalitet, iznenadnu srčanu smrt i ponovne infarkte kada se daju nakon akutnog infarkta miokarda.¹⁸⁹

1⁺⁺

A

Terapija β -blokatorima se treba razmotriti kod svih pacijenata nakon infarkta miokarda.

4.4.5 ANTITROMBOCITNA TERAPIJA

Meta-analiza terapije inhibitorima trombocita je pokazala smanjenje u ne-fatalnom ponovnom infarktu za 31%, smanjenje u broju ne-fatalnih moždanih udara za 42% i smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta za 13%.¹⁹⁰ | 1⁺⁺

A Aspirin (75 miligrama dnevno) bi se trebao davati rutinski i kontinuirano dugotrajno kod pacijenata sa dijabetesom i koronarnom srčanom bolesti.

Analiza podstudije velikog RCT je pokazala da dodavanje klopidogrela aspirinu u toku 3-12 mjeseci može smanjiti rizik od fatalnog ili nefatalnog infarkta miokarda ili moždanog udara za 20% kod pacijenata sa prethodnom historijom koronarne srčane bolesti koja se manifestovala akutnim koronarnim sindromom (odnosno bez elevacije ST segmenta na elektrokardiogramu). Ovo smanjenje rizika se dovodi u vezu sa dodatnim rizikom od krvarenja.¹⁹¹ | 1⁺⁺

B* Kod pacijenata sa dijabetesom i prethodnom istorijom koronarne srčane bolesti koja se manifestovala sa akutnim koronarnim sindromima se treba razmotriti dodavanje 75 mg klopidogrela dnevno uobičajenoj aspirinskoj terapiji.

4.4.6 PRIMJENA ACE INHIBITORI

Meta-analizom približno 100.000 pacijenata koji su primili terapiju sa ACE inhibitorom unutar 36 sati nakon akutnog MI i što je nastavljeno barem četiri sedmice, potvrdila je da ACE inhibitori smanjuju mortalitet. Izgleda da se većina korisnih efekata pojavljuje u toku prvih nekoliko dana, kada je mortalitet inače najviši; čini se da se absolutno najbolji efekat postiže kod visoko-rizičnih pacijenata.¹⁹²

Tri velika istraživanja (studije AIRE, SAVE i TRACE) su pokazale konzistentno smanjenje mortaliteta kada se terapija ACE inhibitorima daje osobama nakon akutnog MI sa kliničkim dokazom srčanog zastoja i smanjene frakcije istiskivanja.¹⁹³⁻¹⁹⁵ | 1⁺⁺, 1⁺

U velikoj SOLVD studiji smanjenje apsolutnog rizika mortaliteta kod pacijenata sa dijabetesom sa hroničnom srčanom insuficijencijom je bilo 4,5% u toku srednjoročnog praćenja od 4,5 godine. Mnogo manja CONSENSUS-1 studija je pokazala još dramatičnija smanjenja mortaliteta.^{196, 197}

Studija HOPE, veliko multinacionalno randomizirano kontrolirano istraživanje, pokazala je koristi od upotrebe ramiprila kod 3.577 osoba sa dijabetesom. Kombinovani primarni ishod je bio infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularna smrt. Ramipril je smanjio rizik od kombinovanog primarnog ishoda za 25%, infarkta miokarda za 22%, moždanog udara za 33%, kardiovaskularne smrti za 37% i totalni mortalitet za 24%. Nakon prilagodbi zbog promjena u sistolnom (2,4 mm Hg) i dijastolnom (1,0 mm Hg) krvnim pritiscima, ramipril je i dalje doprinio smanjenju rizika od kombinovanog primarnog ishoda za 25% (95% Ci 12-36% p = 0,0004)¹⁹⁸ | 1⁺⁺, 1⁺

* Stepen preporuke je prilagođen zbog derivacije iz analiza podstudije.

Terapija ACE inhibitorima treba biti data pacijentima sa dijabetesom koji pripadaju bilo kojoj od narednih kategorija:

B

▪ akutni infarkt ili stanje poslije akutnog infarkta miokarda sa ili bez disfunkcije lijeve komore

B

▪ srčana insuficijencija usljed sistolne disfunkcije lijeve komore

A

▪ pušači, stariji od 55 godina, sa ukupnim holesterolom većim od 5,2 mmol/l, HDL holesterolom $\leq 0,9$ mmol/l, mikroalbuminurijom ili hipertenzijom.

A

Kod post-infarktne stanja u pacijenata sa disfunkcijom lijeve komore treba razmatrati terapiju ACE inhibitorima unutar 48 sati od pojave simptoma.

U prisustvu značajne bilateralne stenoze renalne arterije terapija ACE inhibitorima može uzrokovati akutnu bubrežnu insuficijenciju, i stoga je ne treba primjeniti.

4.4.7 SNIŽAVANJE LIPIDA

Najčešći oblik dislipidemije kod dijabetesa tip 2 je kombinacija povišenih triglicerida, sniženog HLD i povišenog LDL.¹⁹⁹ Sadašnji dokazi o pozitivnom efektu lijekova za sniženje lipida su izvedeni iz podgrupne analize studija koje su odabrane bez primarne veze sa dijabetesom.

Skandinavski simvastatin studija (4S) je uključila 204 pacijenta sa dijabetesom unutar ukupnog broja od 4.444 učesnika. Pokazala je da je terapija smanjenja holesterola veoma efikasna sa značajnim smanjenjem u broju kardiovaskularnih smrti, kardiovaskularnih incidenata i potrebe za procedurama revaskularizacije. Ovi efekti su bili naglašeniji kod pacijenata sa dijabetesom nego kod onih bez dijabetesa (smanjenje rizika od 55% naspram 32%). Prag za uvođenje tretmana sa statinom je bio totalni holesterol veći od 5,0 mmol/l i/ili LDL holesterol veći od 3,0 mmol/l pri gladovanju.²⁰⁰ Studija holesterola i ponavljanih incidenata (CARE), kao i 4S, pokazalo je statistički značajno smanjenje u broju koronarnih incidenata kod pacijenata sa dijabetesom, tretiranih pravastatinom, iako je veličina efekta u ovoj sjevernoameričkoj studiji bila manja nego kod 4S.^{201,202} Studije dugotrajne intervencije sa pravastatinom kod ishemične bolesti (LIPID) je pokazala trend smanjenja u broju ponavljanih koronarnih incidenata, ali su brojevi (782 pacijenta sa dijabetesom) bili nedostadni da bi imali statistički značaj.²⁰³

1+

B

Ako je totalni holesterol $>5,0$ mmol/l trebalo bi uvesti terapiju statinom i prilagođavati je po potrebi do smanjenja totalnog holesterola $<5,0$ mmol/l.

Efikasnost gemfibrozila u sekundarnoj prevenciji koronarnih incidenata kod muškaraca sa koronarnom bolešću i „dislipidemijom sa niskim HDL“ je ispitivana u VA-HIT studiji koja je pokazala značajno smanjenje koronarnih incidenata kod muškaraca sa dijabetesom starosti ispod 74 godine u toku srednjeg perioda praćenja od 5,1 godine.²⁰⁴

1+

B

Kod pacijenata sa uspostavljenim CVD koji se ne tretiraju statinom i čiji je totalni holesterol < 5,0 mmol/l i HDL holesterol < 1,0 mmol/l treba razmotriti davanje gemfibrozila.

4.4.8 KORONARNA REVASKULARIZACIJA

Pacijenti sa dijabetesom imaju povećan rizik od komplikacija u toku procedura revaskularizacije. Postoji povećan rizik od smrtnosti nakon koronarne prenosnice i angioplastike; i prisutan je značajno povećan rizik od ponovne stenoze nakon angioplastike kod dijabetičnih pacijenata, što se djelomično ublažava korištenjem koronarnih stentova. Veći dio ovog povećanog rizika je usljed pomiješanih rizika, npr. ženski spol, difuzna koronarna bolest, oštećena funkcija lijeve komore i oštećenje bubrega, prije nego zbog samog dijabetičnog stanja. Indikacije za koronarnu angiografiju kod pacijenata sa dijabetesom sa simptomatskom koronarnom bolešću su slične onima kod nedijabetičara, imajući u vidu povećan rizik kod procedura revaskularizacije.

Preporuke u vezi revaskularizacije u opštoj populaciji su date u **SIGN** smjernicama za koronarnu revaskularizaciju u saniranju stabilne angine pectoris (**SIGN 32**).²⁰⁵

BARI istraživanje²⁰⁶ je pokazalo da je među pacijentima sa dijabetesom graft prenosnica koronarne arterije (CABG) upotrebom unutrašnjih grudnih arterija imala za rezultat bolju stopu preživljavanja nego perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) iako je ovo istraživanje rađeno prije početka rutinske upotrebe stentova. Međutim, skorije EAST istraživanje je došlo do sličnih zaključaka.²⁰⁷ Američki koledž kardiologije/Grupa Američkog kardiološkog udruženja je preporučila CABG naspram PTCA kod pacijenata sa oboljenjem višestrukih krvnih sudova.²⁰⁸

1⁺, 4

B

Za pacijente sa dijabetesom i oboljenjem višestrukih krvnih sudova, CABG sa korištenjem unutrašnjih grudnih arterija se preferira u odnosu na PTCA.

Stenting poboljšava ishod nakon angioplastike.²⁰⁹ Antagonisti receptora trombocitnog glikoproteina II b/III a (npr. **abciximab**) također smanjuju mortalitet kod pacijenata sa dijabetesom nakon angioplastike sa ili bez stentinga.²¹⁰⁻²¹³

1⁺⁺

A

Pacijente sa dijabetesom koji prolaze angioplastiku, gdje je izvodivo, treba tretirati stentovima uz dodatnu terapiju sa antagonistima receptora trombocitnog glikoproteina II b/III a.

4.5 VOĐENJE AKUTNOG MOŽDANOG UDARA

Incidencija moždanog udara kod pacijenata sa dijabetesom je visoka a mortalitet nakon moždanog udara je viši u poređenju sa nedijabetičnim pacijentima. Klinička slika je slična onoj kod nedijabetičara.²¹⁴ Ima malo podataka specifičnih za osobe sa dijabetesom. Saniranje moždanog udara je slično kao kod osoba bez dijabetesa. Možda je potrebno uključiti rehidraciju i intravenski inzulin.

4

4.6 BOLEST PERIFERNIH ARTERIJA

Najčešće komplikacije bolesti perifernih arterija su ishemija donjih udova, gangrena i amputacija (*vidi sekciju 7*).

5. MENADŽMENT DIJABETESNE NEFROPATIJE

Ovo poglavlje smjernica se fokusira na prevenciji, detekciji i tretmanu dijabetesne nefropatije i saniranju kardiovaskularnih rizika kod osoba sa dijabetesnom nefropatijom, ali ne i kod osoba sa oboljenjima bubrega koje imaju i dijabetes. U ove smjernice nije uključeno saniranje finalnog stadija bubrežne bolesti i terapija zamjene bubrega.

5.1 DEFINICIJE

Mikroalbuminurija je definisana porastom gubitka albumina urinom u rasponu od 30 do 300 mg na dan. Da bi se izbjeglo vremenski određeno prikupljanje urina, dovoljno je uzeti da je odnos urinarnog albumina prema kreatininu (ACR) $>2,5$ mg/mmol kod muškaraca i $>3,5$ mg/mmol kod žena, odnosno da je koncentracija urinarnog albumina >20 mg/l.²¹⁵ Ovo je najraniji znak dijabetesne nefropatije i predviđa povećanje totalnog mortaliteta, kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta i terminalnu bubrežnu insuficijenciju.

Dijabetesna nefropatija je definisana povećanom ekskrecijom urinarnog albumina koja je >300 mg na dan (klinička proteinurija) kod pacijenta sa ili bez povišenog nivoa serumskog kreatinina i sa postojećom dijabetesnom retinopatijom. Vrijednost $ACR >30$ mg/mmol u spot uzorku urina ukazuje na dijabetesnu nefropatiju. Ovo predstavlja težu formu bubrežne bolesti i jači je prediktivni indikator totalnog mortaliteta, kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta, i terminalne bubrežne insuficijencije nego mikroalbuminurija.

5.2 PREVALENCIJA I TOK BOLESTI

5.2.1 DIJABETES TIP 1

Kumulativna incidencija mikroalbuminurije kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 kod 30-godišnjeg trajanja bolesti je približno 40%.²¹⁶⁻²¹⁸ Kod mikroalbuminuričnih pacijenata relativni rizik od nastajanja proteinurije je 9,3 u poređenju sa normoalbuminuričnim acijantima.²¹⁹ Približno 20% pacijenata sa dijabetesom tip 1 dobiju proteinuriju nakon 25-godišnjeg trajanja bolesti.²¹⁶⁻²¹⁸

Većina mikroalbuminuričnih pacijenata sa dijabetesom tip 1 će vremenom dobiti proteinuriju, dok se neki mogu vratiti i na normoalbuminuriju.^{220,221} Uz agresivnu antihipertenzivnu terapiju proteinurični pacijenti sa dijabetesom tip 1 će gubiti stopu glomerularne filtracije (GFR) približno 4 ml/min godišnje.²²² Kada su proteinurija i hipertenzija prisutne standardizirani odnos mortaliteta se povećava 11 puta kod muškaraca i 18 puta kod žena.²²³

5.2.2 DIJABETES TIP 2

Kumulativna incidencija mikroalbuminurije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 kod 10-godišnjeg trajanja bolesti je približno 20-25%.²²⁴ 20% mikroalbuminuričnih pacijenata sa dijabetesom tip 2 koji prežive 10 godina dobiju proteinuriju.²²⁵ Prevalencija proteinurije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 je približno 15%.²²⁴

Tretirani proteinurični, hipertenzivni pacijenti sa dijabetesom tip 2 gube glomerularnu funkciju po stopi od približno 8 ml/min godišnje.²²⁶

Pacijenti sa mikroalbuminurijom imaju dva ili četiri puta veći porast kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.²²⁷ 4-godišnji mortalitet mikroalbuminuričnih pacijenata sa

dijabetesom tip 2 je 32% a 50% proteinuričnih pacijenata sa dijabetesom tip 2 umire unutar 4 godine.^{228,229} Kada su prisutne proteinurija i hipertenzija, standardizirani odnos mortaliteta je kod muškaraca sa dijabetesom tip 2 povećan pet puta a kod žena sa dijabetesom tip 2 osam puta.²²³

5.3 SKRINING

Mjerenja gubitka albumina urinom i serumskog kreatinina su najbolji skrining testovi za dijabetesnu nefropatiju.²³⁰ Skrining kod mladih osoba sa razmatra u sekciji 2.5.2. | 3

D Svim pacijentima sa dijabetesom se treba mjeriti koncentracija urinarnog albumina i serumskog kreatinina u momentu dijagnosticiranja i poslije u redovnim intervalima, obično godišnje.

Dnevna oscilacija u gubitku albumina urinom može biti 40%. Uzorak prvog jutarnjeg urina najbolje odražava vremenski određeno prikupljanje i pruža adekvatnu procjenu gubitka albumina urinom. Normalna vrijednost u slučajnom uzorku otvrđuje normoalbuminuriju.²³⁰ | 1+

Mjerenje odnosa urinarnog albumina i kreatinina ili koncentracije albumina u urinu se obično mjeri u laboratoriji. Komercijalni kućni testovi za mjerenje niske albuminurije (mikroalbuminurije) imaju adekvatne nivoe osjetljivosti (>80%) i specifičnosti (>90%).²²⁴ | 1+

D Koncetracija albumina u urinu bi se trebala mjeriti korištenjem uzorka prvog jutarnjeg urina. Odnos između urinarnog albumina i kreatinina bi se trebao mjeriti laboratorijskim metodama ili kućnim testovima specifičnim za albumin u malim koncentracijama.

D Patološki rezultati bi se trebali potvrditi daljim uzorcima bez odgađanja.

5.4 PREVENCIJA DIJABETESNE NEFROPATIJE

Faktori rizika za nastanak dijabetesne nefropatije su:

- hiperglikemija
- povišen krvni pritisak
- polazna ekskrecija albumina u urinu
- veća starost
- trajanje dijabetesa
- prisustvo retinopatije
- pušenje
- genetski faktori
- povišeni nivoi holesterola i triglicerida
- muški spol
- nivoi serumskog homocisteina.

U DDCT studiji, smanjenje HbA_{1c} sa 9,0% na 7,0% je bilo povezano sa smanjenjem od 39% u pojavi albuminurije i sa smanjenjem od 54% u pojavi proteinurije u toku 6,5 godina kod pacijenata sa dijabetesom tip 1.¹⁸ U UKPDS smanjenje srednjeg HbA_{1c} sa 7,9% na 7,0% je povezano sa smanjenjem apsolutog rizika od nastanka mikroalbuminurije za 11%, proteinurije za 3,5% i dvostrukog povećanja serumskog kreatinina za 2,5% u toku 12 godina kod pacijenata sa dijabetesom tip 2.²³¹ | 1++

A

Dobra kontrola glikemije (HbA_{1c} oko 7%) bi se trebala održavati kod svih pacijenata sa dijabetesom da bi se smanjio rizik nastanka dijabetesne nefropatije.

UKPDS je također pokazala da smanjenje krvnog pritiska sa 154/87 ma 144/82 mm Hg dovodi do smanjenje apsolutnog rizika od 8% za nastanak mikroalbuminurije u periodu od 6 godina kod paijenata sa dijabetesom tip 2.²³¹ U HOPE studiji, terapija ACE inhibitorima u toku 4,5 godine kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 se povezala sa smanjenjem apsolutnog rizika od 2% od nastanka proteinurije.¹⁹⁸

1⁺⁺**A**

Da bi se smanjio rizik od nastanka dijabetesne nefropatije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 trebala bi se sprovesti stroga kontrola krvnog pritiska (<140/80 mm Hg).

5.5 TRETMAN DIJABETESNE NEFROPATIJE

5.5.1 KONTROLA KRVNOG PRITISKA

Stroga kontrola krvnog pritiska u vrijednosti <140/80 mmHg minimizira progresivni gubitak bubrežne funkcije.^{198,222,232}

1⁺**A**

Krvi pritisak treba održavati na < 140/80 mmHg kod svih pacijenata sa dijabetesom.

Kod mikroalbuminuričnih pacijenata sa dijabetesom tip 1, postignute srednje vrijednosti krvnog pritiska tretmanom ACE inhibitorima od 122/73 mm Hg i 122/79 mm Hg su imale za posljedicu smanjenje AER za 30% odnosno za 18% nakon 30 odnosno nakon 24 mjeseca.^{233,234} Kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i proteinurijom (postojeća dijabetesna nefropatija), prosječni nivoi krvnog pritiska od 130/80 mm Hg su imali za posljedicu poboljšanje stanja bubrega u kontekstu terapije ACE inhibitorima.²³⁵

1⁺

Većini pacijenata sa dijabetesom će biti potreban više od jednog antihipertenziva da bi se postigle ciljne vrijednosti krvnog pritiska.

5.5.2 TERAPIJA ACE INHIBITORIMA

ACE inhibitori su efikasniji od drugih lijekova u smanjenju gubitka albumina u urinu.²³⁶ Kod pacijenata tipa 1, trogodišnja terapija ACE inhibitorima je imala za posljedicu smanjenje od 50% u kombinovanim ishodima smrti, dijalize i transplantacije koje su neovisne o krvnom pritisku.²³⁵ Meta-analiza je pokazala dodatnu korist po stopu glomerularne filtracije neovisno o promjenama krvnog pritiska.²³⁶

1⁺⁺

Pokazalo se da tretman sa ACE inhibitorima u toku 4,5 godine kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 sa mikroalbuminurijom smanjuje kardiovaskularne incidente za 25% i kod onih sa normalnim nivoima serumskog kreatinina i kod onih sa blagom bubrežnom insuficijencijom.^{198,237} Većina objavljenih studija je koristila više terapijske doze ACE inhibitora.^{198, 233-236}

1⁺

A

Pacijentima sa mikroalbuminurijom ili proteinurijom treba uvesti ACE inhibitore.

Prisustvo značajne bilateralne stenoze bubrežne arterije terapija ACE

- inhibitorima može uzrokovati akutno zatajenje bubrega i stoga ju ne treba koristiti.

5.5.3 ANGIOTENZIN II ANTAGONISTI

Nekoliko studija je pokazalo koristi angiotenzin II antagonista. U jednoj studiji, 5% mikroalbuminuričnih pacijenata sa dijabetesom tip 2 je dobilo dijabetesnu nefropatiju za vrijeme tretmana angiotenzin II antagonistima a u kontrolnoj grupi 15% u periodu od 2 godine.²³⁸ Ovaj efekt je bio neovisan od smanjenja krvnog pritiska. U stadiju dijabetesne nefropatije sa smanjenom glomerularnom filtracijom, kod 17% pacijenata sa dijabetesom tip 2 tretiranih angiotenzin II antagonistima serumski kreatinin se udvostručio u periodu od 3,4 godine dok se to javilo kod 26% slučajeva u kontrolnoj grupi.²⁴⁰ U obje ove studije bubrežni efekat je bio neovisan od smanjenja krvnog pritiska. Nije nađen nikakv efekat terapije angiotenzin II antagonistima na mortalitet.

1⁺**A**

Terapija angiotenzin II antagonistima bi se trebala uzeti u obzir kod pacijenata sa mikroalbuminurijom ili proteinurijom.

36 AACE Diabetes Mellitus Guidelines, *Endocr Pract.* 2007;13(Suppl 1) 2007

Primarne studije efikasnosti lijekova u kontroli hipertenzije kod pacijenata sa diabetes mellitusom

Studija	Intervencija i primarni agens	Tip analize	Redukcija ukupnih kardiovaskularnih događaja, %	Redukcija ukupnog mortaliteta, %	Redukcija mikrovaskularnih dešavanja, %
SHEP (5)	Tiazidni diuretici	Subgrupa	34	26	Nema podataka
Syst-Eur (6)	Blokatori kalcijevih kanala vs placebo	Subgrupa	62	41	Nema podataka
HOPE (7)	Angiotensin-converting enzyme inhibitori vs placebo	Subgrupa	25	24	16
RENAAL (8)	Angiotensin II receptor blokeri vs placebo	Primarno	10a	-2b	21c
IPDM (9)	Angiotensin II receptor blokeri vs placebo	Primarno	Nema podataka	Nema podataka	70d
HOT (10)	Cilj dijastolični krvni pritisak <80 mm Hg ili <90 mm Hg. Agens: felodipine, zatim angiotensin-converting enzyme inhibitor ili β-adrenergicni blokeri	Subgrupa	51	44	Nema podataka
UKPDS (11)	Cilj krvni pritisak: <180/105 mm Hg vs <150/85 mm Hg. Agens: captopril ili atenolol	Primarno	34e	18	37
ABCD (12)	Cilj dijastolični krvni pritisak: 75 mm Hg vs 80 do 89 mm Hg. Agens: nisoldipine ili enalapril	Primarno	Nema razlike	49	Nema razlike

5.5.4 KONTROLA GLIKEMIJE

Podaci za dobru kontrolu glikemije kod tretmana mikroralbuminurije kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 ne pokazuju jasnu korist.²²¹ U maloj studiji sa 52 pacijenta sa dijabetesom tip 2 i mikroalbuminurijom, dvije godine intenzivne kontrole glukoze (HbA_{1c} 7,1% naspram 9,1% u standardnoj kontrolnoj grupi) je rezultiralo u stabilizaciji ekskrecije albumina urinom dok su se stope ekskrecije albumina utrostručile u standardnoj kontrolnoj grupi. Međutim stope klirensa kreatinina su pale u obje grupe – za 17% u eksperimentalnoj i za 12% u standardnoj kontrolnoj grupi.²⁴¹

1⁺

5.5.5 PROTEINI U ISHRANI

Smanjenje unosa proteina kroz ishranu na 0,6-0,8 g/kg dnevno smanjilo je stopu GFR gubitka kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 koji imaju proteinuriju i oštećenu bubrežnu funkciju.²⁴² Jedna meta-analiza je pokazala da efekti niskoproteinske ishrane na smanjenje stope glomerularne filtracije mogu biti veći kod pacijenata sa dijabetesom nego kod onih sa nedijabetičnim uzrocima bubrežne insuficijencije.²⁴³ Efekti smanjenja unosa proteina ishranom na bubrežnu funkciju kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 su nejasni.

1⁺⁺

A Pacijenti sa dijabetesom tip 1, proteinurijom i smanjenim GFR bi trebali smanjiti unos proteina u ishrani na 0,6 do 0,8 g/kg na dan.

- Pacijenti koji su smanjili unos proteina u ishrani moraju biti često i pažljivo praćeni od strane stručnog dijetologa da bi se osiguralo adekvatno nutricionističko stanje.

5.5.6 UPUĆIVANJE

Ne postoje podaci o tome koje je ispravno vrijeme za javljanje na urološku kliniku. Međutim većina urologa preferira češće preglede nego rjeđe.

- Pacijente treba uputiti na urološku kliniku ako serumski kreatinin pređe 150 μmol/l.

Ne postoje direktni komparativni podaci koji demonstriraju efikasnost kombinovanih dijabetološko-uroloških klinika u odnosu na konvencionalnu njegu kod vođenja pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

5.5.6 MENADŽMENT KARDIOVASKULARNIH FAKTORA RIZIKA

Svi stadiji dijabetesne nefropatije su neovisni faktori rizika za kardiovaskularnu bolest.

- Pacijenti sa dijabetesnom nefropatijom bi se trebali medicinski voditi kao pacijenti sa postojećom koronarnom bolešću (odnosno uvesti terapiju beta blokatorima, ACE inhibitorima, antitrombocitnu terapiju i terapiju snižavanja lipida).

Prevenција oštećenja vida

Sljepoća je jedna od komplikacija dijabetesa koje se ljudi najviše plaše i ima incidencu od 50-65 na 100.000 dijabetične populacije godišnje u Evropi.²⁴⁵⁻²⁴⁷ Međutim, uz dobru njegu, oštećenje vida uzrokovano dijabetesom se može izbjeći kod većine pacijenata.

6.1 IDENTIFIKACIJA RIZIKA I PREVENCIJA

6.1.1 FAKTORI RIZIKA ZA DIJABETESNO OBOLJENJE RETINE

Pokazalo se da dolje navedeni faktori rizika određuju nastajanje i progresiju dijabetesnog oboljenja retine:

- loše kontrolirana glikemija^{18,248,249}
- povišen krvni pritisak²³²
- povećanje broja mikroaneurizimi^{250,251}
- trajanje dijabetesa^{252,253}
- mikroalbuminurija i proteinurija^{254,255}
- povišeni trigliceridi i smanjen hematokrit²⁵⁶
- trudnoća.²⁵⁷

1⁺⁺, 2⁺

Podaci u vezi pušenja kao faktora rizika za dijabetesno oboljenje retine su oprečni. Raspoloživi podaci navode da pušenje može biti faktor rizika za retinopatiju kod dijabetesa tip 1,^{258,259} dok su kod dijabetesa tip 2 podaci kontroverzni pa pušenje kod nekih pacijenata može dovesti do usporavanja progressa retinopatije.^{260,261} Pušenje je neovisni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti kod svih pacijenata sa dijabetesom i stoga bi ga trebalo obeshrabrivati (*vidi sekcije 3.4 i 4.2*).

B

Pacijente sa višestrukim faktorima rizika treba posmatrati kao visoko rizične za nastanak dijabetesnog oboljenja retine.

Vidi sekciju 8 za specifične smjernice o procjeni i upućivanju u toku trudnoće.

Dijabetesno oboljenje retine je najčešći uzrok oštećenja vida kod dijabetesa tip 1, ali ne i kod dijabetesa tip 2.²⁶² Pacijenti sa dijabetesom imaju približno dvostruko veći rizik od katarakte^{263,264} i rizik se povećava sa loše kontrolisanom glikemijom.²⁶⁵ Jedna studija je pokazala da intenzivna kontrola glikemije smanjuje incidencu ekstrakcije katarakte kod dijabetesa tip 2.¹⁷²

2⁺⁺

6.1.2 MODIFIKACIJA FAKTORA RIZIKA

Podaci da modifikacija faktora rizika ima korisne efekte na dijabetesno oboljenje retine postoje za samo neke od gore navedenih faktora rizika.

Stroga kontrola glikemije smanjuje rizik nastanka i progresije dijabetesnog oboljevanja očiju i kod dijabetesa tip 1 i tip 2.^{231,248,266}

1⁺⁺

Smanjivanje HbA_{1c} za 1,5% i ako je moguće na 7% kod dijabetesa tip 1 i tip 2^{231,248} i smanjenje krvnog pritiska na 144/82 mm Hg kod dijabetesa tip 2 smanjuje incidencu i progresiju za vid opasne dijabetesne bolesti očiju²³² i vjerovatno je da ovo važi i za dijabetes tip 1.

Smanjenje krvnog pritiska i HbA_{1c} ispod ovih ciljnih vrijednosti će vjerovatno dalje smanjiti rizik od oboljenja očiju.^{171,172} Mikrovaskularni krajnji stadiji oboljenja (uključujući retinopatiju) se smanjuju za 37% za svakih 1% smanjenja HbA_{1c}, i za 13% sa svakih 10 mm Hg smanjenja sistolnog krvnog pritiska^{172,173} što pokazuje koristan efekat poboljšanja ovih parametara. | 2⁺⁺

A Da bi se prevenirala pojava i pogoršanje dijabetesnog oboljenja očiju potrebno je održavati dobru kontrolu glikemije (sa idealnim HbA_{1c} oko 7%) i krvnog pritiska (< 140/80 mm Hg).

Rapidno poboljšanje kontrole glikemije može rezultirati u kratkotrajnom pogoršanju dijabetesne bolesti retine mada dugotrajni efekti ostaju pozitivni.²⁴⁸ | 2⁺⁺

B Ako je prisutno po vid opasno oboljenje retine, ono bi se trebalo stabilizirati prije postizanja brzog kliničkog poboljšanja kontrole glikemije.

Nema dovoljnih podataka o bilo kakvoj posebnoj koristi ACE inhibitora kod dijabetesnog oboljenja očiju. Jedno skorašnje multicentrično RCT istraživanje koje je obrađivalo ovu temu je bilo metodološki pogrešno,²⁶⁷ no u toku je nekoliko istraživanja o efektu terapije ACE inhibitorima.

6.2 SKRINING

6.2.1 KOGA TREBA PODVRGAVATI SKRININGU?

I do 39% pacijenata sa dijabetesom tip 2 imaju retinopatiju u vrijeme dijagnosticanja, od kojih su 4-8% po vid opasne.^{231,268} | 1⁺⁺

Skrining za dijabetesno oboljenje retine je efikasan zbog pronalaženja neprepoznatih po vid opasnih retinopatija.^{269,270} | 2⁺⁺, 4

Kod dijabetesa tip 1, preproliferativna retinopatija se pronalazila 3,5 godina nakon dijagnoze kod post-pubertetskih pacijenata²⁷¹ i unutar dva mjeseca po početku puberteta. | 2⁺

Za pacijente bez retinopatije na početku, i kod dijabetesa tip 1 i tip 2 prema preliminarnim podacima, šansa za nastajanje po vid opasne retinopatije unutar dvije godine je manja od 1%.^{272,273} Pacijentima sa postojećim dijabetesnim oboljenjem retine će biti potrebni češći pregledi retine. | 2⁺⁺

B Treba se provoditi sistematski godišnji skrining svih osoba sa dijabetesom za dijabetesnu bolest retine.

A Pacijenti sa dijabetesom tip 2 trebaju biti podvrgnuti skriningu nakon uspostavljanja dijagnoze.

C Pacijenti sa dijabetesom tip 1 se trebaju podvrgavati skriningu od 12. godine života. Ako je početak dijabetesa tip 1 bio nakon puberteta, skrining treba početi tri godine nakon dijagnoze.

6.2.2 KAKO TREBA SPROVODITI SKRINING?

Diabetes UK tvrdi da efikasan sistem skrininga treba imati osjetljivost od 80% i specifičnost od 95% sa stopom tehničke greške manjom od 5%.^{269,274} Mjerenja oštine vida pomažu u interpretaciji makulopatije.²⁷⁵ | 4

Fotografisanje retine često može postići osjetljivost od 80% i efikasnije je kao metoda skrininga od direktne oftalmoskopije, koja rijetko postiže osjetljivost od 80% čak i kada ju obavljaju dobro obučeni operateri.²⁷⁰ | 2⁺⁺

Od 3% do 14% retinalnih fotografija su neocjenjive,^{269,276} mada se ova stopa može poboljšati digitalnom fotografijom. Slit svjetlosnim biomikroskopima sa dilatiranom indirektnom oftalmoskopijom ispravno korištenim od strane obučenih osoba može se postići osjetljivost približna,²⁷⁰ ili veća od²⁷⁷ retinalne fotografije, sa nižom stopom tehničke greške. Međutim, slit svjetlosna biomikroskopija ima samo ograničenu vrijednost kao alat za skrining.²⁷⁸ | 2⁺⁺

Pacijenti preferiraju da se skrining obavlja na mjestima koja su njima zgodna.^{279,280} | 4

C

Retinalna fotografija ili slit svjetlosna biomikroskopija primjenjena od strane obučenih osoba bi se trebale koristiti u programima sistematskog skrininga za dijabetesnu retinopatiju.

C

Dilatirana direktna oftalmoskopija bi se trebala koristiti samo kod oportunističkog skrininga.

D

Modaliteti skrininga bi trebali imati za cilj pronalaženje po vid opasnih retinalnih obolenja sa osjetljivošću $\geq 80\%$ i specifičnošću $\geq 95\%$.

B

Pacijenti sa neocjenjivom retinalnom fotografijom bi trebali biti podvrgnuti pregledu slit svjetlom i indirektnom oftalmoskopijom kad je moguće.

D

Kada je moguće i praktično, skrining se treba obaviti na mjestima koja su zgodna za pacijente.

6.2.2 GRADACIJA I OSIGURANJE KVALITETA

Kada se gradira izgled retine, digitalna fotografija je osjetljivija od polaroidnih snimaka i vjerovatno slična 35 mm filmu.²⁸¹ Inicijalni podaci ukazuju da se automatiziranom tehnikom visoke rezolucije može indentifikovati odsustvo mikroaneurizmi na digitalnim slikama sa osjetljivošću od 85%, mada je potrebno dalje istraživanje u ovoj oblasti da bi se ova tehnika opravdala.²⁸² | 2⁺

Svi načini skrininga trebaju proći provjeru kvaliteta. Kod retinalne fotografije predlaže se da se to uradi kod 1% fotografija.²⁶⁹ | 4

C

Retinalne fotografije treba gradirati koristeći digitalne slike ili 35 mm film od strane osobe koja je za to obučena.

D Barem 1% svih rezultata skrininga (fotografija ili slit svjetlo) treba biti revidirano.

6.3 TRETMAN

6.3.1 LASERSKA FOTOKOAGULACIJA

Laserska fotokoagulacija kod visokorizične retinopatije i klinički značajnog makularnog edema (CSMO) ima dokazanu korist.^{283,284} Stariji pacijenti sa dijabetesom i oni sa dijabetesom tip 2 imaju posebne koristi od fotokoagulacije prije nego dođe do visoko rizičnih karakteristika.²⁸⁵ Laserski tretman (CSMO) pomaže stabilizaciju vida kada se koristi kod fokalne ili difuzne makulopatije ali se nije pokazao korisnim kod ishemične makulopatije.^{284,286,287} Također se pokazao djelotvornim kod neovaskularizacije irisa (rubeoze) nastale usljed mikrovaskularne bolesti.²⁸⁸

1⁺⁺, 3

Nema podataka iz kliničkih istraživanja koja se bave ispitivanjem strategije odgađanja tretmana kod difuzne makulopatije do momenta poremećaja vida. Nema podataka o korištenju lasera kod ishemične makulopatije.

A Svi pacijenti sa po vid opasnom retinopatijom (blaga proliferativna dijabetesna retinopatija ili gora) trebaju biti tretirani laserskom fotokoagulacijom.

A Pacijenti sa teškom preproliferativnom ili blagom proliferativnom dijabetesnom retinopatijom bi trebali česte kontrole ili lasersku fotokoagulaciju.

A Fokalna ili modificirana grid laserska foto koagulacija bi se grebala koristiti kod pacijenata sa fokalnim CSMO ali ne i kod pacijenata sa ishemičnom makulopatijom.

A Difuznu makulopatiju treba tretirati ako postoje pokazatelji da se bolest pogoršava.

6.3.2 VITREKTOMIJA

Rana vitrektomija je od dokazane koristi za dugotrajno poboljšanje vida kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 i perzistentnim krvarenjem u corpus vitreousu. Njena korist kod dijabetesa tip 2 je manje izvjesna. Pacijenti sa dijabetesom tip 1 ili tip 2 koji imaju tešku fibrovaskularnu proliferaciju sa ili bez odvajanja retine koja ugrožava makulu također imaju bolji vid nakon vitrektomije.²⁸⁹

1⁺

Pokazalo se da vitrektomija kod difuznog dijabetesnog makularnog edema rezultira u nestajanju edema i poboljšanju vida.²⁹⁰⁻²⁹²

3

B Pacijenti sa dijabetesom tip 1 i perzistentnim krvarenjem u corpus vitreousu trebaju biti upućeni na ranu vitrektomiju.

B

Potrebno je obaviti vitrektomiju kod traktionog odvajanja retine koje ugrožava makulu i treba se razmotriti kod teške fibrovaskularne proliferacije.

D

Vitrektomija se treba uzeti u razmatranje kod pacijenata sa difuznim dijabetesnim makularnim edemom.

Pacijente sa dijabetesom tip 2 i krvarenjem u corpus vitreousu koje je preobilno da bi se obavila fotokoagulacija potrebno je uputiti na razmatranje za vitrektomiju.

6.3.3 INTERVALI UPUĆIVANJA NA PREGLED

Odgađanje tretmana duže od dvije godine nakon dijagnoze po vid opasne dijabetesne retinopatije je može rezultirati lošom prognozom i ozbiljnim gubitkom vida.²⁸³ Kada je potrebna vitrektomija, odgađanje duže od godine dana može rezultirati još lošijom prognozom stanja vida.²⁹³

1⁺

Kraljevski koledž oftalmologa (The Royal College of Ophthalmologists)²⁷⁵ preporučuje sljedeće vremenske periode za upućivanje na pregled:

Obaviti pregled kod oftalmologa u roku od 4 sedmice ako:

- dođe do neobjašnjivog pogoršanja oštine vida
- su prisutni čvrsti eksudati unutar promjera jednog diska fovee
- je prisutan makularni edem
- postoje neobjašnjivi nalazi retine
- je prisutna preproliferativna ili poodmakla (teška) retinopatija

4

Obaviti pregled kod oftalmologa u roku od 1 sedmice ako:

- je došlo do formiranja novog krvnog suda
- postoje znakovi preretinalnog i/ili krvarenja u corpus vitreous
- je prisutna rubeoza irisa.

Obaviti pregled kod oftalmologa u roku od 1 dana ako:

- je došlo do iznenadnog gubitka vida
- postoje simptomi odvajanja retine.

6.3.4 EKSTRAKCIJA KATARAKTE KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM

Rezultat po vid nakon operacije katarakte kod pacijenata sa dijabetesom je u uskoj vezi sa starošću i težinom retinopatije koja je bila prisutna prije operacije.^{294, 295} Iako je dokumentovano postoperativno pogoršanje prethodno postojeće proliferativne dijabetesne retinopatije i CSMO, balansirani podaci ne pokazuju porast u dugoročnoj incidenci CSMO nakon ekstrakcije katarakte.²⁹⁴⁻²⁹⁶

1⁺⁺, 2⁺⁺**B**

Ekstrakciju katarakte kod pacijenata sa dijabetesom ne treba odgađati.

C

Savjetuje se ekstrakcija katarakte kada se ne može isključiti postojanje po vid opasne retinopatije

D

Kada se planira ekstrakcija katarakte u kontekstu uznapredovane bolesti koja nije stabilizirana prije zahvata sa pacijentom je potrebno detaljno porazgovarati o riziku od pogoršanja i potrebi za detaljnim postoperativnim pregledom.

6.3.5 METODE PROCJENJIVANJA RETINOPATIJE

Svjetlosna biomikroskopija sprovedena od strane oftalmologa sa adekvatnim iskustvom je jednako dobra kao zlatni standard stereoskopske fotografije od sedam polja za procjenu CSMO. ^{277, 284, 286} | 1⁺⁺

Visokokvalitetna stereo fotografija od sedam polja, kao i slit svjetlosna biomikroskopija (obje sa dilatacijom), napravljene od strane oftalmologa sa odgovarajućim iskustvom, trebaju biti korištene da bi se ispitali:

A ▪ CSMO

B ▪ proliferativna dijabetesna retinopatija i teška neproliferativna retinopatija

6.4 REHABILITACIJA

Postoji veoma malo podataka o programima rehabilitacije za pacijente sa dijabetesnim oboljenjima očiju. Svjesnost o pomagalima za slabovidnost je mala ali kada im se učini dostupnom pacijenti imaju značajne koristi od njihove upotrebe.

Klinike za pomoć slabovidnima ²⁹⁷ i grupe samopomoći u zajednici ^{298, 299} kao dio službe za slabovidne ^{300, 301} mogu poboljšati kvalitet života i funkcionalnu sposobnost kod pacijenata sa oštećenjem vida. | 3, 4

D Podrška zajednice, pomagala za slabovidne i obuka o njihovom korištenju se trebaju pružiti osobama sa dijabetesom i oštećenjem vida.

Pacijente sa oštećenjem vida treba uputiti da se registriraju kao slijepi/djelomično slijepi u ranom stadiju.

7 Menadžment dijabetesne bolesti stopala

7.1 EPIDEMIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA

Na osnovu anketiranja populacije u Velikoj Britaniji, dijabetesni problemi stopala su najčešće komplikacije dijabetesa sa prevalencom od 23-42% za neuropatiju, 9-23% za vaskularne bolesti i 5-7% za ulceracije stopala. Stopa amputacije je veća kod dijabetičnih u odnosu na nedijabetične pacijente.³⁰²

Pacijenti sa dijabetesom su izloženi većem riziku od periferne vaskularne bolesti (PVD), posebno kada su prisutni drugi faktori rizika, npr. pušenje, hipertenzija i hiperholesterolemija. Dijabetesne ulceracije stopala se u principu dovode u vezu sa PVD i perifernom neuropatijom, često u kombinaciji. Drugi faktori koji utječu na povećan rizik su predhodne amputacije,³⁰³ prethodne ulceracije,³⁰⁴ prisustvo kalusa,³⁰⁵ deformiteti zglobova,³⁰⁶ problemi sa vidom i pokretljivošću³⁰⁷ i muški spol.³⁰⁴ Kumulativni efekat ovih faktora rizika je sigurno barem doprinoseći.³⁰⁶

7.2 VODENJE NJEGE

Veliki broj podataka koji podržava preporuke u ovoj sekciji opisuje specifične intervencije koje se vrše sa odraslim osobama i u multidisciplinarnom kontekstu (koji se npr. sastoji od dijabetologa i specijalizirane medicinske sestre, specijalista za probleme stopala, ortostatike, vaskularnog i ortopedskog hirurga) koji nije procjenjivan u izolaciji. Preporuke se stoga odnose na sveobuhvatnu njegu koja se pruža u multidisciplinarnom okruženju odraslim osobama sa dijabetesom.

7.2.1 OBRAZOVANJE PACIJENATA

Pronađeno je nekoliko studija koje se bave obrazovanjem pacijenata sa blagom ili bez postojeće bolesti stopala. Međutim većina ih je uključivala veoma mali broj pacijenata, koristila različite fokuse i davala neuvjerljive nalaze. Nađene su samo dvije velike studije koje su koristile značajne lezije kao fokus. Jedna je pokazala da je nakon godinu dana, u slučaju kada pacijenti pristanu na “personalizirani ponašajni ugovor”, dolazilo do značajnog smanjenja teških lezija.³⁰⁸ Druga studija je pokazala da opšti obrazovni program nema efekta na značajne promjene u lezijama i da ima mali ili nikakav efekat nakon 18 mjeseci praćenja.³⁰⁹

1+

Jedna RCT je ukazala da intenzivna edukacija može biti djelotvorna u prevenciji amputacije ili ponavljanih ulceracija kod pacijenata koji su i predhodno imali dijabetesno oboljenje stopala.³¹⁰ Ovo istraživanje je uključivalo neobičnu intervenciju koja se sastojala od otvorene slikovite prezentacije komplikacija dijabetesnog oboljenja stopala pacijentima u ekperimentalnoj grupi. Ova “taktika zastrašivanja” se možda ne može generalizirati za sve grupe pacijenata ili okruženja, mada je smanjenje amputacija i ulceracija nakon godinu dana davalo obećavajuće rezultate i trebalo bi ju replicirati u daljim istraživanjima da bi se potvrdila kao tehnika.

1+

Programi koji sadrže edukaciju o specijalističkoj njezi stopala pokazuju pozitivne efekte na manje probleme sa stopalima u relativno kratkom periodu praćenja.^{311,312}

1+, 2++

B

Preporučuje se edukacija o njegovanju stopala kao dio multidisciplinarnog pristupa svim pacijentima sa dijabetesom.

7.2.2 STRUKTURIRANO PREGLEDANJE STOPALA

Nedostatak pouzdanih simptoma i visoke prevalencije asimptomatske bolesti čini skringing stopala veoma važnim.³⁰² 4

D Svi pacijenti sa dijabetesom trebaju biti podvrgnuti skriningu za oboljenja stopala.

Nema podataka koji mogu uputiti na odgovarajuću učestalost skrininga, međutim grupa za razvoj smjernica smatra da je odgovarajuće da se skringing obavlja najmanje jednom godišnje nakon dijagnosticanja dijabetesa.

Primjer protokola za procjenu rizika od dijabetičnog stopala je dat u prikazu na slici 1.

Slika 1

PRIMJER PROTOKOLA ZA PROCJENU RIZIKA OD DIJABETESNOG STOPALA USVOJEN IZ TAYSIDE PROTOKOLA ZA PROCJENU RIZIKA ZA STOPALA

Pacijenti sa dijabetesom bi godišnje trebali odlaziti na preglede kod dijabetologa, liječnika opšte prakse, specijaliste za njegu stopala, specijalizirane dijabetološke sestre ili sestre koja je obučena za prepoznavanje prisustva neuropatije, ishemije ili deformiteta kod dijabetesa.

Pacijente bi trebalo kategorizirati prema prisustvu sljedećih simptoma/znakova			
Normalna osjetljivost I dobri pulsevi I odsustvo prethodnih ulceracija I odsustvo deformiteta stopala I normalan vid	Gubitak osjetljivosti ILI odsustvo pulsa (ili prijašnja vaskularna operacija) ILI značajno oštećenje vida ILI fizička onesposobljenost (npr. moždani udar, velika debljina)	Prethodna ulceracija zbog neuropatije/ishemije ILI odsustvo pulsa i neuropatija ILI kalus sa faktorom rizika (neuropatija odsustvo pulsa, deformitet stopala) ILI prethodna amputacija	Aktivna ulceracija stopala, bolna neuropatija koja se teško kontroliše.

NIZAK RIZIK	SREDNJI RIZIK	VISOKI RIZIK	AKTIVNA BOLEST STOPALA
<ul style="list-style-type: none"> Nije potrebna specifična intervencija specijaliste za brigu o stopalima (osim u posebnim okolnostima) Pacijenti mogu sami preuzeti njegu svojih noktiju nakon odgovarajuće edukacije. Godišnji pregled stopala 	Savjetuju se redovne intervencije specijaliste za brigu o stopalima (4-12 sedmica). Kod pacijenata sa oštećenim vidom ili fizičkom nesposobnošću, koji bi inače spadali u kategoriju niskog rizika, može se zamijeniti gdje je moguće intervencijom obučenog pomagača za njegu stopala.	<ul style="list-style-type: none"> Specijalist za brigu o stopalima sa interesom ili ekspertizom u dijabetesu bilo na odjelu za dijabetes ili u domu zdravlja Specijalista za njegu stopala može razmotriti upućivanje na ortopedske korektivne mjere. 	Sugerisati uspostavljanje kontakta sa lokalnim bolničkim specijalističkim dijabetološkim timom.

Pored toga, pacijenti sa bilo kojim od dole navedenih znakova **ishemije** ili **infekcije** bi se trebali tretirati kao hitni slučajevi za bolnički hirurški prijem ili u dijabetološku kliniku za tretman stopala gdje je to moguće:

KRITIČNA ISHEMIJA - bol u mirovanju ili noću - blijeda ili prošarana stopala - ovisno crvenilo - ishemična ulceracija - gangrena	TEŠKA INFEKCIJA - apscesi - celulitis
--	--

Neuropatski skrining se može izvoditi bilo korištenjem kliničkih ocjena neuropatske invalidnosti, 10g-monofilamentima ili određivanjem pragova vibracione percepcije. Sve ove metode, pojedinačno ili u kombinaciji su pokazale povoljne rezultate u odabiru pacijenata sa povišenim rizikom od ulceracije stopala.^{306,313,314} | 2+

C Kliničke ocjene neuropatske invalidnosti, 10g monofilamenti ili pragovi vibracione percepcije su sve odgovarajuće metode neuropatskog skrininga.

Metode za skrining vaskularne insuficijencije su manje definisane. Odsustvo pulseva na stopalima je upozorenje za prisustvo periferne vaskularne bolesti i može se koristiti kao prva linija skrininga.^{315,316} | 2+

Pritisak u članku i indeksi pritiska mogu biti lažno povišeni kod pacijenata sa dijabetesom i treba ih se oprezno interpretirati.³¹⁷

7.2.3 STRUKTURIRANA NJEGA STOPALA

Dostupnost specijaliste za njegu stopala smanjuje broj i veličinu kalusa na stopalima i poboljšava samostalnu njegu.³¹¹ | 1+

U nedostatku multidisciplinarnog tima za njegu stopala, lezije na stopalima će češće dovesti do amputacije. Postojanje multidisciplinarnih timova za njegu stopala omogućava intenzivne tretmane i brzi pristup ortopedskoj i vaskularnoj hirurgiji. To omogućava kontrolu infekcije i revaskularizacije kada je potrebno. Može se postići zarastanje rana i obavljanje manjih amputacija za spašavanje stopala što smanjuje stopu velikih amputacija.³¹⁸⁻³²⁰ Pridržavanje lokalnim protokolima može smanjiti stopu dužine boravka i velikih komplikacija.^{321,322} | 2+

C Svi pacijenti sa dijabetesom bi trebali imati pristupa strukturiranoj dijabetološkoj njezi stopala.

7.2.4 OBUĆA, ULOŠCI (ORTOZE) I POTPUNI KONTAKTNI GIPS

Pritisak na tabane pri korištenju obične obuće je sličan kao pri hodaњу bez obuće. Visoko kvalitetne patike sa mekanim poplatama mogu smanjiti pritisak na tabane više od običnih cipela ali ne i kao posebno prilagođena obuća.^{323,324} | 2⁺⁺, 3

Nema dovoljno podataka da li postavljene čarape mogu smanjiti veliki pritisak na stopala.³²⁵

B Pacijentima sa dijabetesnom bolesti stopala bi se trebalo preporučiti da radije nose kvalitetne patike sa mekanim poplatama nego obične cipele.

Korištenje po mjeri pravljenih ortopedskih uložaka i terapijske obuće smanjuje debljinu plantarnih kalusa i incidencu vraćanja ulkusa.^{312, 326-328} manje je vjerovatno da će se kod pacijenata koji rutinski nose terapijsku obuću i uloške ponovno javiti ulceracije.³²⁹ | 1⁺, 2⁺, 3

B Po mjeri pravljenom obući ili ortopedskim ulošcima bi se trebali koristiti za smanjenje težine kalusa i ponovne pojave ulceracija.

Jedna RCT je pokazala da tretman pacijenata sa jednostranim plantarnim ulkusima sa potpunim kontaktnim gipsom može skratiti vrijeme zarastanja na prosječno 6 sedmica.³³⁰⁻³³² | 1⁺, 2⁺

Korištenje “polučizme” skraćuje vrijeme do potpunog zatvaranja ulkusa na prosječno 10 sedmica.³³³ | 3

B Kod pacijenata sa jednostranim plantarnim ulceracijama bi trebalo razmotriti tretman potpunim kontaktnim gipsom da bi se optimizirala stopa zarastanja ulkusa.

7.2.5 ARTERIJALNA REKONSTRUKCIJA

Pacijenti sa dijabetesom su skloniji perifernoj vaskularnoj bolesti (PVD) nego pacijenti bez dijabetesa. Ovo se odnosi na oboljenje i proksimalnih (aorto-ilijačnu i femoralnu) i distalnih (potkoljenica i stopalo) krvnih sudova. Stope očuvanja uda nakon postavljanja distalne prenosnice su relativno visoke. Stope očuvanja od oko 80% su postignute kod inicijalnog prisustva gubitka tkiva (gangrene i ulceracije).³³⁴ Češće distalne prenosnice se dovode u vezu sa smanjenom učestalošću amputacija.³³⁵⁻³³⁷ | 2⁺⁺

B Kod svih pacijenata sa gubitkom tkiva i oboljenjem arterija bi se trebalo razmatrati obavljanje arterijalne rekonstrukcije.

Hirurški zahvati za smanjenje pritiska u prednjem i srednjem dijelu stopala mogu biti bezbjedni i djelotvorni u odabranim grupama pacijenata sa dijabetesom koji imaju ponavljane neishemične ili uporne neuropatske ulceracije na mjestima koja su izložena velikom pritisku.^{338,339} Postoje neki podaci koji podržavaju korištenje hirurških zahvata za smanjenje pritiska u profilaktičke svrhe.^{340,341} To nije uobičajena praksa u Velikoj Britanji i u svakom slučaju, takve operacije bi trebali izvoditi samo hirurzi sa specijaliziranom obukom. | 2⁺, 3

Nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi se mogle napraviti preporuke o tome koja je optimalna faza za vaskularnu intervenciju, o amputaciji kao najboljoj intervenciji po pitanju poboljšanja kvaliteta života ili djelotvornosti strategija rehabilitacije.

7.3 TRETMAN

7.3.1 FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Jedna RCT je indicirala da faktor stimulacije subkutanih kolonija granulocita (g-csf) ubrzava vrijeme razriješavanja celulitisa kod dijabetesnih infekcija stopala.³⁴² Faktori rasta kao što su topikalni matriks peptida RGD (arginin glicin aspartička kiselina) i CT-102 mogu povećati stopu zatvaranja dijabetesnih plantarnih ulkusa.^{343,344} Topikalni bekaplermin povećava stopu zatvaranja dijabetesnih plantarnih ulkusa.³⁴⁵ | 1⁺

A Kod nezarastajućih hroničnih neuropatskih ulkusa nakon optimalnog smanjenja pritiska, treba razmotriti upotrebu topikalnih RGD peptida, CT-102 ili bekaplermina za ubrzanje stope zarastanja.

B Subkutani g-csf bi se trebao razmatrati u tretmanu dijabetesnih infekcija stopala.

Nijedan režim antibiotika širokog spektra se nije pokazao efikasnijim od ostalih u tretmanu dijabetesnih ulceracija stopala.³⁴⁶⁻³⁴⁹ | 1+

Nema podataka o optimalnom trajanju niti toku antibiotskog tretmana u tretmanu dijabetesnih ulceracija stopala. Tretman inficiranih dijabetesnih ulceracija na stopalima treba započeti sa režimom antibiotika širokog spektra zajedno sa odgovarajućim debridmanom. Naredni antibiotski režimi mogu biti modificirani prema mikrobiološkim i kliničkim pokazateljima.

7.3.2 TERAPIJE ZAMJENOM ŽIVIM Ljudskim tkivom I LARVAMA

Korištenje terapije zamjenom živim ljudskim tkivom pokazuje nepromjenjiv porast u stopi izlječenja i povećan broj potpuno zaliječenih ulkusa kod pacijenata sa dijabetesom.³⁵⁰⁻³⁵² | 1+

B Tretman dijabetesnih ulkusa primjenom živog ljudskog tkiva bi se trebalo razmatrati kod upornih ulkusa pod uvjetom da pacijent zadovoljava stroge kriterije infekcije, cirkulacije i veličine i dubine ulkusa.

Nije moguće dobiti zaključke na osnovu podataka o terapiji s larvama, ali kliničko iskustvo ukazuje da je to korisna alternativna metoda debridmana.

7.3.3 BOLNA DIJABETESNA NEUROPATIJA

Postoje značajni podaci da su triciklični antidepresivi (TCAs) amitriptilin, imipramin i dezipramin, antikonvulziv karbamazepin i topikalni kapsaicin značajno djelotvorniji od placeba u smanjivanju simptoma kod bolne dijabetesne periferne neuropatije.^{353,354} | 1++

Gabapentin je efikasniji od placeba kod bolne dijabetične neuropatije a jedna RCT je pokazala da ima manje štetnih efekata od TCAs.³⁵⁵ | 1+

A TCAs bi se trebali koristiti kao terapija izbora kod bolne dijabetesne neuropatije.

B Gabapentin se također preporučuje kod bolne dijabetesne neuropatije i dovodi se u vezu sa manjim nus efektima nego TCAs i stariji antikonvulzivi.

A Topikalni kapsaicin bi se trebao razmatrati za olakšanje lokaliziranog neuropatskog bola.

7.3.4 CHARCOT-ovo STOPALO

Charcotovo stopalo je neuroartropatični proces sa osteoporozom, frakturom, akutnom upalom i dezorganizacijom arhitekture stopala. U toku akutne faze, Charcotovo stopalo je teško razlikovati od inficiranog.

Klinička dijagnoza Charcotovog stopala se zasniva na izgledu – crveno, otečeno edematozno i moguće i bolno stopalo bez infekcije. Dovodi se u vezu sa povećanim protokom krvi u kostima, osteopenijom i frakturom ili dislokacijom. Međutim tok bolesti može biti podmukao sa povećanom koštanom formacijom, osteosklerozom, spontanom artrodezom i ankilozom.³⁵⁶ | 2++

Akutno Charkotovo stopalo je praćeno temperaturom koēe za 2 – 8 °C višom od drugog stopala na termografskom mjerenju.^{357,358}

3

Nema dovoljno podataka da bi se preporučilo rutinsko snimanje magnetnom rezonancom ili dinamićko koštano skeniranje za razlikovanje akutnog Charkotovog stopala od osteomijelitisa.

C

Dijagnoza Charkotovog stopala bi se trebala obaviti klinićkim pretragama uz, po mogućnosti, snimanje termografijom.

Tretman Charkotovog stopala kontaktnim gipsom se dovodi u vezu sa smanjenjem temperature koēe mjerenoj termografom i koštanoj aktivnošću mjerenoj koncentracijom izotopa u kostima u poređenju sa normalnim stopalom.³⁵⁸ Jedna propratna studija je pokazala da rasterećavanje i zaštita stopala sa terapijskim cipelama ima za rezultat stopu izljećenja od 96% kod pacijenata sa dijabetesnim deformitetima stopala.³⁵⁷

3

D

Potpuni kontaktni gips i rasterećenje su efektivni tretmani za akutno Charkotovo stopalo.

Nema dovoljno podataka za preporučivanje rutinske primjene bisfosfonata kod akutnog Charkotovog stopala, iako su male serije slućajeva pokazale da oni mogu smanjiti temperaturu koēe i promjenu kosti kod aktivnog Charkotovog stopala.^{359,360}

8 Menadžment dijabetesa u trudnoći

8.1 UVOD

Moguće je postići optimalni ishod dijabetične trudnoće ako se i prije i u toku trudnoće postogne odlična kontrola glikemije. Međutim, dijabetes tip 1 je visoko rizično stanje i za ženu i za njen fetus. Može doći do češćih dijabetičkih komplikacija kao što su ketoacidoza, teška hipoglikemija i pogoršanje mikrovaskularnih komplikacija. Također se povećava rizik od obstetričkih komplikacija kao što su preeklampsija, prerani porod, spontani abortus, zaustavljeni porod, polihidramnios i infekcije kod majke. Fetalne i neonatalne komplikacije koje mogu nastati su kasna intrauterina smrt, fetalni distres, kongenitalne malformacije, hipoglikemija, sindrom respiratornog distresa i žutica. Stope gubitka fetusa i neonatusa i teške kongenitalne malformacije su veće za barem dva do tri puta. Dijabetes tip 2 je rjeđi od dijabetesa tip 1 u reproduktivnom dobu, ali saniranje prije i u toku trudnoće bi trebao pratiti isti intenzivni program metaboličke, obstetričke i neonatalne supervizije.

Pregled implementacije SIGN pilot vodiča o menadžmentu dijabetesa u trudnoći je pokazao da su loši ishodi trudnoće i dalje češći kod žena sa dijabetesom nego kod nedijabetične populacije.³⁶¹

- Iskusni multidisciplinarni tim vođen imenovanim obstetričarem i liječnikom bi trebao obezbjediti sveobuhvatnu njegu za porodilju.

Djelotvorna komunikacija između svih članova tima je esencijalna uključujući i ženu sa dijabetesom koja je ključni član tog tima.

8.2 KONTRACEPCIJA

Sa svim ženama u reproduktivnom dobu sa dijabetesom treba obaviti individualne razgovore o kontracepciji. Nema dovoljno podataka o posebnom odabiru kontraceptiva za žene sa dijabetesom. Generalno, savjeti o kontracepciji za žene sa dijabetesom se ne bi trebali u mnogome razlikovati od onih za opštu populaciju osim što bi se trebala izbjegavati kombinovana estrogen-progesteron pilula kod žena sa komplikacijama ili faktorima rizika za vaskularna oboljenja. Za ove žene će možda biti bolji preparati samo na bazi progesterona ali se mora uzeti u obzir povećanje stope nedovoljne zaštite.^{362,363}

Levonogestrel otpuštajući intrauterini sistem (Mirena spirala) je siguran oblik kontracepcije koji može posebno biti dobar za žene sa dijabetesom pošto je jednako efikasan kao i sterilizacija i proizvodi niske nivoe hormona u optoku.³⁶⁴ 4

- Trudnoću je potrebno planirati. Od esencijalne važnosti je obaviti dobro kontraceptivno savjetovanje kao i savjetovanje prije trudnoće.

8.3 PRENATALNA NJEGA

Djeca čije su majke sa dijabetesom imale namjensku multidisciplinarnu prenatalnu njegu imaju značajno manje ozbiljnih kongenitalnih malformacija (približno stopi kod žena bez dijabetesa) u poređenju sa djecom majki koje nisu redovno dolazile na preglede. Dolaženje na preglede prije trudnoće se dovodi u vezu sa smanjenjem stope spontanih abortusa i komplikacija u trudnoći. Djeca majki koje su odlazile na preglede prije trudnoće imaju manje problema i provode manje vremena na posebno njezi nego djeca majki koje nisu odlazile na preglede.^{365, 366} 2+

Ključne komponente programa prenatalne njege su pregled i razmatranje medicinske (uključujući tretman lijekovima), obstetričke i ginekološke anamneze, savjetovanje o kontroli glikemije da bi se optimizirao HbA1c; i skrining komplikacija.

C **Ženama sa dijabetesom se naglašeno preporučuje prenatalna njega od strane multidisciplinarnog tima.**

- Svi zdravstveni radnici u kontaktu sa ženama sa dijabetesom u reproduktivnom dobu bi trebali biti svjesni važnosti prenatalne njege i lokalnih načina pružanja tih servisa i trebali bi ženama pružiti te informacije.

8.4 NUTRICIONI PROGRAM

Pružanje dijetetskih savjeta ženama prije, u toku i nakon trudnoće je dobra klinička praksa.³⁶⁷ 4

D **Dijetetski savjeti trebaju biti dostupni u svim dijabetesnim prenatalnim klinikama , i trebaju preporučavati ishranu sa visokim nivoima složenih ugljikohidrata, rastvorivih vlakana i vitamina i smanjene nivoie zasićenih masti.**

Defekti neuralne cijevi kod visoko rizičnih trudnoća se dovode u vezu sa nižim nivoima folata.³⁶⁸ Velika studija kod nedijabetičnih žena je pokazala da propisivanje 4 mg folata kao dodatka ishrani prije i u vrijeme začeća pruža zaštitu protiv defekata neuralne cijevi, posebno kod visoko rizičnih žena.³⁶⁹ 1⁺⁺, 2⁺⁺

B **Svim ženama sa dijabetesom se treba propisati dodatak folata prehrani (oko 4 mg) prije trudnoće i nastaviti do 12 sedmica gestacije.**

- Tablete folne kiseline of 5 mg su lako dostupne, jednostavne za uzimanje i treba ih obezbjediti gdje god se pruža prenatalna njega.

8.5 OPTIMIZACIJA KONTROLE GLIKEMIJE

Optimalna glikemija prije i u toku trudnoće smanjuje kongenitalne malformacije, broj mrtvorodne djece, neonatalnu hipoglikemiju i sindrom respiratornog distresa. Žene bi trebale pokušati održati glikemiju što je moguće bliže nedijabetičnim vrijednostima bez pretjeranog rizika od hipoglikemije.³⁷⁰ Ovo obično znači ciljanje postizanja nivoa između 4 i 7 mmol/l. Specijalizirane dijabetološke medicinske sestre i babice imaju važnu ulogu u educiranju žena o važnosti redovnih provjera glukoze u krvi kod kuće (4-6 puta na dan) i intenzivnog inzulinskog režima. Intenzivni režim bazalnog bolusa se uobičajeno koristi a sve više se koriste i analozi inzulina, iako još nema dovoljno objavljenih istraživanja o njihovoj ulozi i bezbjednosti u trudnoći. 4

D **Prije i u toku trudnoće žene sa dijabetesom bi trebale ciljano postići nivo glukoze u krvi između 4 i 7 mmol/l.**

8.6 KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI

8.6.1 OBSTETRIČKE KOMPLIKACIJE

Nema specifičnih podataka o saniranju obstetričkih komplikacija, uključujući trudnoćom uzrokovanu hipertenziju i povećani rizik od tromboembolije kod žena sa dijabetesom. Ovi rizici se saniraju isto kao i kod drugih trudnica.

8.6.2 METABOLIČKE KOMPLIKACIJE

U toku trudnoće, podmukla hipoglikemija i ozbiljna hipoglikemija su uobičajene a dijabetična ketoacidoza može brže nastati. Žene i njihove partnere treba obučiti u nošenju sa hipoglikemijom, uključujući korištenje glukagona, prepoznavanju i prevenciji ketoacidoze koja može imati za rezultat fetalnu smrt. Kontakt informacije za lokalnu hitnu intervenciju moraju biti jasne.

8.6.3 MIKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE

U toku trudnoće se mogu pogoršati dijabetična retinalna i renalna oboljenja.³⁷¹ Prисуство same retinopatije se ne dovodi u vezu sa slabim ishodom trudnoće po fetus osim ako nije prisutna i paralelna nefropatija.³⁷² | 2⁺, 3

Retinopatija

U jednoj studiji, 77,5 % žena sa polaznom retinopatijom je imalo pogoršanje u toku trudnoće gdje je kod 22,5% slučajeva bilo potrebno uraditi panretinalnu fotokoagulaciju.³⁷³ Loša kontrola glikemije u prvom trimestru i trudnoćom uzrokovana ili hronična hipertenzija neovisno mogu doprinijeti pogoršanju retinopatije.³⁷¹ | 2⁺

C Preporučuje se pregled fundusa prije začeca i u toku svakog trimestra. Moguće je češća potreba za pregledima kod onih sa lošijom kontrolom glikemije ili hipertenzijom.

C Rano upućivanje trudnica sa srednje jakom retinopatijom oftalmologu se preporučuje zbog potencijala za brzi razvoj neovaskularizacije.

Žene sa dijabetesom tip 1 koje su rađale imaju značajno niže nivoe svih retinopatija u poređenju sa nuliparama.³⁷⁴ Postojeća značajna razlika u HbA_{1c} sugerise da poboljšanje kontrole glikemije u toku trudnoće može opstati duže vremena, sa korisnim efektima na dugotrajne komplikacije. | 2⁺

C Žene treba uvjeriti da stroga kontrola glikemije u toku i neposredno nakon trudnoće može efikasno smanjiti dugotrajni rizik od retinopatije u budućnosti.

Nefropatija

Postoji veza između prethodno postojeće nefropatije (sa mikroalbuminurijom i albuminurijom) i lošijeg ishoda trudnoće, ali ne zbog povećanja kongenitalnih malformacija. Proteinurija se prolazno povećava u toku trudnoće, vraćajući se na predtrudničke vrijednosti tri mjeseca nakon poroda. Incidencija pogoršanja hronične hipertenzije ili trudnoćom izazvane hipertenzije/preeklampsije je visoka (varira od 40% do 73% po serijama) kod žena i

sa početnom i sa manifestnom nefropatijom. Pogoršanje nefropatije i pridodata preeklampsija su najčešći uzroci preranog poroda kod žena sa dijabetesom.

- Vođenje trudnica sa dijabetesnom nefropatijom bi trebalo biti u skladu sa preporukama iz sekcije 5 (ciljni krvni pritisak < 140/80 mm Hg). Međutim, ACE inhibitore bi trebalo izbjegavati jer mogu imati štetne efekte po fetus. Odgovarajući antihipertenzivi koji se mogu koristiti u trudnoći su metildopa, labetalol i nifedipin.

8.7 FETALNI MONITORING

Pošto su dijabetesne trudnoće visoko rizične potreban je redovni monitoring. Rizik je veći kod žena sa komplikacijama dijabetesa (npr vaskularna ili renalna oboljenja) ili trudnoće (npr. preeklampsija).³⁷⁵ 3

Klinička procjena obstetričara koji ima iskustva sa dijabetesnim trudnoćama je veoma važna a neophodno je imati na raspolaganju i ultrazvučno skeniranje za određivanje gestacijskog doba, za pregled na kongenitalne anomalije i praćenje fetalnog rasta. Nisu nađeni dokazi o posebnoj korisnosti ijedne od tehnika tako da se najpouzdaniji metod fetalnog monitoringa u stvari može sastojati od primjene više od jedne metode. Sugerirani minimum monitoringa u trećem trimestru je sedmični klinički pregled i redovna kardiokografija. Žene bi trebalo podsjetiti da obavijeste o bilo kakvom percipiranom smanjenju pokreta fetusa u toku trudnoće.

Izgleda da korištenje Doppler ultrazvuka kod visoko rizičnih trudnoća poboljšava neke ishode obstetričke njege i obećava dosta u daljem smanjenju perinatalnih smrti.³⁷⁶ 1⁺⁺

8.8 POROD

Škotski državni statistički podaci ukazuju da se porod kod žena sa dijabetesom obično obavi unutar 40 sedmica gestacije.³⁶¹ Nisu nađeni jasni podaci o optimalnom vremenskom okviru za porod. Vremenski okvir poroda se treba određivati individualno. 3

Žene sa dijabetesom u trudnoći koje su pod rizikom za prerani porod trebaju primiti predporodajne kortikosteroide u skladu sa lokalnim protokolima.³⁷⁷ Ako su steroidi klinički indicirani kod preranog porođaja neophodan je bolnički nadzor od strane iskusnog tima da bi se regulisala kontrola dijabetesa. 1⁺⁺

Žene sa dijabetesom imaju veću stopu carskih rezova čak i nakon praćenja ometajućih faktora.³⁷⁸ Procjenjena fetalna težina >4,5 kg se generalno smatra indikacijom za porod elektivnim carskim rezom.³⁷⁹ 2⁺, 4

- Žene sa inzulin-ovisnim dijabetesom u trudnoćama koje teku normalno treba pregledati u 38. nedelji gestacije da bi se osigurao porod do 40-te sedmice
 - Žene sa dijabetesom se trebaju poroditi u porodilištima gdje se na raspolaganju nalaze stariji liječnik, obstetričar i neonatolog.
 - Tok poroda se treba pratiti kao i kod drugih visoko rizičnih žena, uključujući kontinuirani elektronski fetalni monitoring.
 - Da bi se održali nivoi glukoze u krvi između 4 i 7 mmol/l po potrebi je neophodno dati intravenski inzulin i dekstrozu.

8.9 NOVOROĐENČAD MAJKI SA DIJABETESOM

Porod se treba odvijati samo u porodilištima koja imaju odjel neonatalne intenzivne njege. Pedijatar obučen u oživljavanju bi trebao biti prisutan pri porodu svih žena sa dijabetesom, ali nema potrebe za rutinskim smještanjem novorođenčadi na neonatalni odjel. Nema dovoljnih podataka o preferiranom metodu brzog mjerenja glukoze u krvi kod novorođenčadi. Međutim, koji god metod se koristi, vrijednosti glukoze se trebaju potvrditi laboratorijskim mjerenjima. Neonatalna hipoglikemija je definisana sa $<2,6\text{mmol/l}$ glukoze u krvi i dovodi se u vezu sa lošim kratkoročnim i dugoročnim neurorazvojnim ishodima.³⁸⁰

4

- Preporučuje se što raniji početak hranjenja da bi se izbjegla neonatalna hipoglikemija i da bi se stimulisalo dojenje.

Ispostavilo se da je kod žena sa dijabetesom tip 1 koje samo doje nivo plazmatske glukoze u gladovanju 6 sedmica nakon poroda značajno niži od onih koje ne doje.³⁸¹ Postoji brojna dokumentaciju o pozitivnim efektima dojenja na zdravlje novorođenčeta.

2⁺⁺

B Za novorođenčad majki sa dijabetesom se preporučuje dojenje, ali majke treba podržati u metodi hranjenja koje one odaberu.

8.10 POSTPOROĐAJNA NJEGA

Moguće je da ženama sa dijabetesom tip 1 ili tip 2 nakon poroda bude potrebna prilagodba režima njihovog tretmana. Žene sa gestacionim dijabetesom treba postporođajno ispitati da bi se razjasnila dijagnoza i isključio dijabetes tip 1 ili tip 2. U toj situaciji bi trebalo dati savjete o načinu života kojima bi se smanjio rizik od budućeg nastanka dijabetesa tip 2.

- Postporođajno praćenje se treba posmatrati kao mogućnost za pokretanje prenatalne njege za moguću buduću trudnoću. Treba obezbjediti odgovarajuću kontracepciju i naglasiti važnost dobre kontrole glikemije.

8.11 GESTACIONI DIJABETES

Nije postignut dogovor oko definicije, vođenja ili tretmana gestacionog dijabetesa (GDM). GDM se može definisati kao ughlikohidratna netolerancija različite ozbiljnosti sa početkom ili prvim prepoznavanjem u toku trudnoće.³ Ova definicija uključuje žene sa oštećenom tolerancijom na glukozu koja se vrati na normalu nakon poroda, one sa nedijagnosticiranim dijabetesom tip 1 ili tip 2, i rijetko, žene sa monogeničnim dijabetesom.³⁸²

Ako se pretpostavlja posotojanje dijabetesa tip 1 ili tip 2 (npr. zbog ranog nastanka ili veoma povišene glukoze u krvi, neophodna je hitna akcija za normaliziranje metabolizma). Najbolje strategije za skrining, dijagnosticiranje i saniranje asimptomatskog GDM su i dalje kontroverzne.

8.11.1 SKRINING NA GDM

Važan cilj skrininga u trudnoći je identifikacija žena sa nedijagnosticiranim dijabetesom tip 1 ili tip 2. Skrining na GDM zahtjeva testiranje urina na glikozuriju pri svakom predporođajnom pregledu. Slučajni uzorak venozne plazmatske glukoze se treba pratiti ako je otkrivena 2+ glikozurija, i rutinski u 28. sedmici gestacije. Svjetska zdravstvena organizacija

(The World Health Organisation) preporučuje da se uradi OGTT ako je glukoza u krvi > 5,5 mmol/l dva ili više sati nakon jela, ili > 7 mmol/l unutar dva sata nakon jela.

8.11.2 DIJAGNOZA GDM-a

Dijagnoza GDM-a povećava vjerovatnoću indukcije poroda, instrumentalnog poroda i carskog reza. Stoga je važno postaviti tačnu dijagnozu što je ometeno slabom ponovljivošću OGTT u toku trudnoće.³⁸³ Preporučeni kriteriji za dijagnozu GDMa su venozna plazma glukoza u gladovanju > 5,5 mmol/l ili > 9 mmol/l dva sata nakon OGTT.³⁸⁴ | 2⁺, 4

Dijagnozom GDM-a identifikuju se žene sa povišenim rizikom do nastanka dijabetesa tip 2 u budućnosti.³⁸⁵

8.11.3 SANIRANJE GDM-a

Oštećena tolerancija na glukozu se dovodi u vezu sa makrosomijom.³⁸⁶ Dijetetski program sa ili bez inzulina uzrokuje skromno ali konzistentno smanjenje porođajne težine. Međutim intenzivan tretman djetom ili inzulinom može ugroziti bebe majki sa GDM koje nisu makrosomične.³⁸⁷ | 2⁺⁺

Ako su nivoi glukoze u krvi u rangu uspostavljenog dijabetesa (*vidi sekciju 1.5*), potreban je intenzivan specijalistički tretman.

Ako su nakon nutricionog savjeta nivoi pre i post-prandijalne glukoze normalni i nema dokaza o pretjeranom rastu ploda, takva se vodi kao normalna trudnoća.

Ako nakon perioda dijetetske intervencije nivo glukoze u gladovanju prelazi 6 mmol/l i dvosatni postprandijalni nivoi prelaze 7 mmol/l sa nalazom makrosomije na ultrazvuku (>95. centila), potrebno je uvesti intenzivni program sa djetom, praćenje glukoze u krvi i inzulinom.³⁸⁸

B Žene sa gestacionim dijabetesom trebaju ući u intenzivan program sa djetom i/ili inzulinom ako se sumnja na makrosomiju ili ako su nivoi glukoze u krvi u rangu onih kod postojećeg šećera.

Tabela. Riziko-faktori za GDM (DM guidelines 2007)

Riziko faktori
>25 godina starosti
Povišena tjelesna težina ili gojaznost
Porodična anamneza za diabetes mellitus
Podaci o abnormalnom metabolizmu glukoze
Podaci o lošoj kontroli trudnoće
Podaci o težini na rođenju većoj od 4,5kg
Podaci o policističnom ovarijalnom sindromu
Etnička pripadnost (Latino/Hispanic, non-Hispanic crnci, Azijski Amerikanci, Američki starosjedeoci)
Natašte plazma glukoza >5,5mmol/l i postprandijalna glukoza >9,0mmol/l

Literatura

1. **Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al.** Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:412-419. (LOE 3)
2. National Diabetes Fact Sheet: Unites States 2005. Centers for Disease Control and Prevention Web site. Available at: www.ndep.nih.gov/diabetes/pubs/2005_National_Diabetes_Fact_Sheet.pdf. Accessed August 1, 2006 (LOE 1)
3. **AACE Diabetes Mellitus Guidelines, Endocr Pract.** 2007;13(Suppl 1) 2007 39
4. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al (the 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).** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [erratum in *JAMA.* 2003;289:2560-2572]. *JAMA.* 2003;289:2560-2572. (LOE 1)
5. **Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators.** Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy [erratum in *Lancet.* 2000;356:860]. *Lancet.* 2000;355:253-259. (LOE 1)
6. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-869. (LOE 1)
7. **Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.** Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351:1755-1762. (LOE 1)
8. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 [erratum in *BMJ.* 1999;318:29]. *BMJ.* 1998;317:703-713.
9. **Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al.** Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet.* 1999;353:611-616. (LOE 1)
10. **Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al.** Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet.* 2000;356:359-365. (LOE 1)
11. **Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al.** Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) [erratum in *Lancet.* 2000;356:514]. *Lancet.* 2000;356:366-372. (LOE 1)
12. **Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, et al.** Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens.* 2000;18:1671-1675. (LOE 1)
13. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.** Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-860. (LOE 1)
14. **Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:1004-1010.
15. **ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.** Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [erratum in *JAMA.* 2003;289:178 and *JAMA.* 2004;291:2196]. *JAMA.* 2002;288:2981-2997. (LOE 1)
16. **Beckman JA, Creager MA, Libby P.** Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287:2570-2581. (LOE 4)
17. **PROGRESS Collaborative Group.** Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack [erratum in *Lancet.* 2001;358:1556 and *Lancet.* 2002;359:2120]. *Lancet.* 2001;358:1033-1041. (LOE 1)
18. **Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG.** The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Intern Med.* 1999;131:660-667. (LOE 3)
19. **Wu J, Kraja AT, Oberman A, et al.** A summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure. *Am J Hypertens.* 2005;18:935-942. (LOE 1)

Skraćenice

AIRE	Efikasnost ramiprila kod akutnog infarkta
4S	Skandinavska simvastatin studija
ACE	Angiotenzin mijenjajući enzim
ACR	Odnos albumina i kreatinina
AER	Stopa ekskrecije albumina
BARI	Istraživanje o revaskularizaciji premosnicama i angioplastikom
BMI	Indeks tjelesne mase
CABG	Graft premosnica koronarne arterije
CI	Raspon pouzdanosti
CONSENSUS	Sjevernoskandinavska kooperativna studija o preživljavanju sa enalaprilom
CRAG	Clinical Resource and Audit Group (Grupa za kliničke resurse i audit)
CSMO	Klinički značajan makularni edem
CVD	Kardiovaskularna bolest
DCCT	Istraživanje kontrole i komplikacija dijabetesa
DIPP	Finski projekat IDDM predviđanja i prevencije
DPP	Program prevencija dijabetesa
DPT-1	Istraživanje o prevenciji dijabetesa
EAST	Istraživanje o Emory angioplastici naspram hirurškog zahvata
ENDIT	Evropsko istraživanje o intervenciji nikotinamidom kod dijabetesa
FIELD	Tekuća studija o fenofibratnoj intervenciji i smanjenju incidenata kod dijabetesa
g-csf	Faktor stimulacije subkutanih kolonija granulocita
GDM	Gestacioni diabetes mellitus
GFR	Stopa glomerularne filtracije
GP	Liječnik opće prakse
HbA_{1c}	Hemoglobin A _{1c}
HDL	Lipoprotein velike gustine
HEBS	Health Education Board for Scotland (Škotski odbor za zdravstveno obrazovanje)
HOPE	Procjena prevencije srčanih ishoda
HOT	Optimalni tretman hipertenzije
HTBS	Health Technology Board for Scotland (Škotski odbor za zdravstvenu tehnologiju)
IFG	Oštećena glikemija u gladovanju
IGT	Oštećena tolerancija na glukozu
LDL	Lipoprotein male gustine
MI	Infarkt miokarda
NHS	Natioinal Health Servica (Državna zdravstvena služba)
NRT	Nikotinska zamjenska terapija
OGTT	Oralni test tolerancije glukoze
PVD	Periferna vaskularna bolest
RCT	Randomizirano kontrolirano istraživanje
RGD	Arginin glicin aspartička kiselina
SIGN	Škotska interkolegijalna mreža za smjernice
SOLVD	Studije o disfunkciji lijeve komore
SSRI	Antidepresivna terapija sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina
TCA	Triciklični antidepresivi
UKPDS	Studija budućeg dijabetesa u Velikoj Britaniji
WHO	World Health Organisation (Svjetska zdravstvena organizacija (SZO))